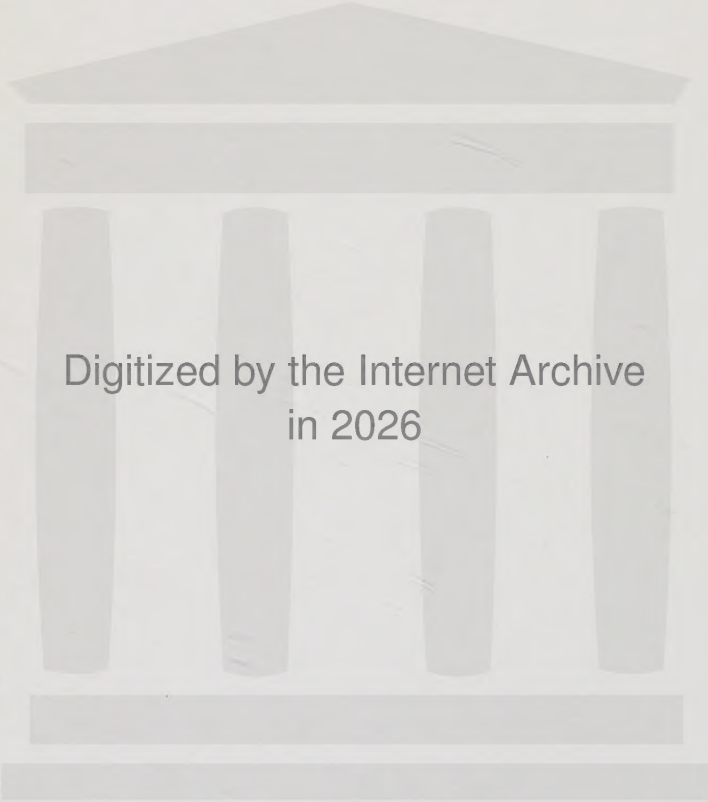


**Über das Reaktionsverhalten von arzneilich
verwendeten Organoquecksilberverbindungen
gegenüber Dithizon und über ihre Stabilität bei
der Protodemercurierung**

Jürgen Reimann

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551922_0027

Über das Reaktionsverhalten von arzneilich verwendeten
Organoquecksilberverbindungen gegenüber Dithizon und
über ihre Stabilität bei der Protodemercurierung

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt
von
Jürgen Reimann
aus
Unterhaching/München

Der Fakultät zur Beurteilung eingereicht: 16.11.1973

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. THIES

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. EIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.1974



Die vorliegende Arbeit ist in der Zeit von November 1970 bis September 1973 mit Genehmigung des Fachvertreters für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München am Deutschen Arzneiprüfungs-Institut in München durchgeführt worden.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Prof. Dr. H. THIES, der auch die Leitung der Arbeit übernahm.

Hiermit möchte ich meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. H. THIES

für die wissenschaftliche Anleitung, die wertvolle Lenkung und Förderung sowie für die hervorragende und unermüdliche Betreuung an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. E. ULLMANN und Herrn Prof. Dr. H.-D. STACHEL für das großzügige Entgegenkommen und das verständnisvolle Wohlwollen, das sie mir zuteil werden ließen.

Mein verbindlicher Dank gilt ebenso der Leitung und den Mitarbeitern des Deutschen Arzneiprüfungs-Instituts für das Vertrauen, das mir jederzeit entgegengebracht wurde.

Inhaltsübersicht

Seite

A. Einleitung	1
B. Eigene Befunde	2
I. Reaktionsverhalten der Organoquecksilber- verbindungen gegenüber Dithizon	3
II. pH-Abhängigkeit der Reaktionen von Dithizon mit den Organoquecksilberverbindungen	9
III. Die photometrische Bestimmung arzneilich ver- wendeter Organoquecksilberverbindungen mit Dithizon und die Prüfung der Gültigkeit des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes	14
IV. Bestimmung der Organoquecksilberverbindungen in Arzneizubereitungen	19
1. Bestimmung von quecksilberhaltigen Konser- vierungsmitteln in Augen- und Nasentropfen.	19
2. Bestimmung von Phenylquecksilberborat in einem antimykotischen Gel	22
3. Bestimmung von Organoquecksilberdiuretica in Injektionslösungen	23
V. Verhalten der Organoquecksilberdithizonate bei der Reversion mit Kaliumjodid; Nachweis von Organoquecksilberverbindungen neben anorganischen Quecksilber(II)-Salzen	25
VI. Protodemercurierung der arzneilich verwende- ten Organoquecksilberverbindungen in Anwe- senheit von Jodid-Ionen	34
VII. Nachweis von Quecksilber(II)-Ionen in queck- silberhaltigen Konservierungsmitteln	43
1. Nachweis geringer Mengen Quecksilber(II)- Ionen als Quecksilber(II)-bis(dithizonat) in quecksilberhaltigen Konservierungs- mitteln	43

a) Dithizonat-Reversionsverfahren	43
b) Jodidverfahren	46
2. Spektralphotometrische Bestimmung der quecksilberhaltigen Diuretica und von ge- ringen Mengen Quecksilber(II)-Ionen in quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln als Tetrajodomercurat bei 323 nm	47
a) Bestimmung der quecksilberhaltigen Diuretica	49
b) Bestimmung geringer Mengen Quecksil- ber(II)-Ionen in quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln	50
C. Experimenteller Teil	55
I. Untersuchungsmaterial	55
II. Lösungsmittel und Reagenzien	60
III. Glasgeräte	60
IV. Versuchsanordnungen	61
1. Durchführung der spektrophotometrischen Messungen	61
2. Extraktive, colorimetrische Bestimmung des Molverhältnisses Organoquecksilberverbin- dung-Dithizon in den entstehenden Organo- quecksilberdithizonat-Komplexen	61
3. pH-Abhängigkeit der Reaktionen von Dithizon mit den Organoquecksilberverbindungen	64
4. Verteilungsverhalten von Thiomersal im System Wasser/Chloroform	65
5. Bestimmung der Extinktionskoeffizienten und Prüfung des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes	66
6. Verhalten der Organoquecksilberdithizonate bei der Reversion mit Kaliumjodid	69

a) Allgemein	69
b) Die Abhängigkeit der Jodomercurisalicyl- säure-Konzentration in der organischen Phase von der Schütteldauer mit Rever- sionslösung	71
c) Die Abhängigkeit der Reversion vom pH und der Jodidkonzentration am Beispiel des Dithizonats der Quecksilbersalicyl- säure	71
7. Protodemercurierungsgeschwindigkeiten der Organoquecksilberverbindungen	72
a) Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten bei 20°C (Organoquecksilberdiuretica und Quecksilbersalicylat)	73
b) Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten bei 80°C (schwerspaltbare Organoqueck- silberverbindungen)	74
8. Extrapolation der Protodemercurierungsge- schwindigkeit für Phenylquecksilberjodid auf 20°C	74
9. Die Abhängigkeit vom pH bei der Dithizon- extraktion von Quecksilber(II)-Ionen aus jodidhaltiger Lösung	76
D. Zusammenfassung	79
E. Anhang	82
Versuchsergebnisse der Einzelbestimmungen, Aus- gleichs- und Fehlerrechnung	82-121
Literaturverzeichnis	

A. Einleitung

Organoquecksilberverbindungen finden in der Pharmazie vor allem als Antiseptica zur Desinfektion sowie zur Konservierung von Injektionslösungen und Augentropfen Verwendung. Die früher hoch geschätzte therapeutische Anwendung von Organoquecksilberverbindungen als Diuretica ist infolge Entwicklung verbesserter quecksilberfreier Produkte mehr in den Hintergrund getreten. Doch sind quecksilberhaltige Substanzen dieser Art als radioaktiv markierte Verbindungen in der Nuklearmedizin zur Diagnostik von Nieren- und Gehirntumoren auch heute noch unersetzlich. Außerhalb der Pharmazie besitzen quecksilberorganische Verbindungen erhebliche technische Bedeutung als Saatbeizmittel, Fungizide und ähnliches.

Da die Anwendung als Antiseptica oder Konservierungsmittel nur in geringen bis sehr geringen Konzentrationen geschieht (0,001 bis 0,02 %) (20), erfordert die Analyse solcher Zubereitungen empfindliche Nachweis- und Bestimmungsmethoden.

Bisher erfolgte die Untersuchung von Organoquecksilberverbindungen meist nach oxydativem Aufschluß des Untersuchungsmaterials in konzentrierter Schwefelsäure durch photometrische Bestimmung des gebildeten Quecksilbersulfats mit Dithizon oder Diphenylcarbacid bzw. durch Atomabsorption oder mittels Neutronenaktivierungsanalyse. Für die einfachen Organoquecksilberverbindungen (Äthyl-, Phenylquecksilbersalze u.ä.) haben J.L.A.WEBB (21), V.L.MILLER (16) und H.IRVING (7,8,9) festgestellt, daß sie auch ohne Mineralisierung direkt mit Dithizon reagieren.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß die direkte Umsetzung mit Dithizon auch auf kompliziert zusammengesetzte Organoquecksilberverbindungen, z.B. die Konservierungsmittel "Thiocid, Cialit und Thiomersal" sowie die quecksilberhaltigen Diuretica anwendbar ist und zum analytischen Nachweis und zur quantitativen Bestimmung nutzbar gemacht werden kann.

Durch Kombination mit dem sog. Reversionsverfahren nach H.IRVING (10) ist es weiterhin möglich, anorganisch und organisch gebundenes Quecksilber zu unterscheiden, nebeneinander nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen.

Bei dem Reversionsverfahren wird Quecksilber(II)-bis(dithizonat) im sauren Medium durch Kaliumjodid in Dithizon und Tetrajodomercurat zerlegt und durch Verteilung im System Chloroform/Wasser voneinander getrennt. Die Dithizonate der Organoquecksilberverbindungen werden durch saure Kaliumjodidlösung gleichfalls unter Freisetzung von Dithizon und Reaktionsprodukten zerlegt. Doch ist es nicht immer möglich, sie durch Verteilung im Lösungsmittelsystem Chloroform/Wasser zu trennen. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit das Verhalten der Organoquecksilberdithizonkomplexe bei der Reversion eingehender untersucht. Die Befunde dieser Versuche haben weiterhin zu Untersuchungen über die Beständigkeit quecksilberorganischer Verbindungen geführt.

B. Eigene Befunde

Die Untersuchungen erstrecken sich auf folgende arzneilich verwendeten Organoquecksilberverbindungen: +)

1. Mersalyl
2. Merallurid
3. Mercaptomerin
4. Mercurophylline
5. Cialit
6. Thiocid
7. Thiomersal
8. Phenylquecksilberborat
9. Phenylquecksilbernitrat
10. Quecksilbersalicylat
11. p-Chloromercuribenzoesäure (als Vergleichssubstanz)

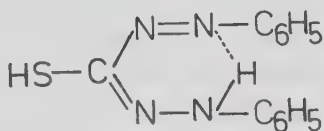
+) Die ausführliche Beschreibung der Substanzen erfolgt auf S. 55 - 59.

I. Reaktionsverhalten der Organoquecksilberverbindungen gegenüber Dithizon

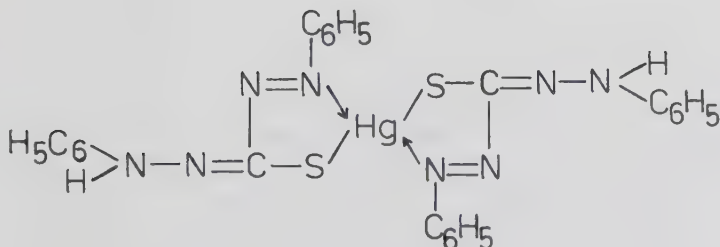
Dithizon (11) $[1,5\text{-Diphenylthiocarbazon, } C_{13}H_{12}N_4S$ (MG 256,3)⁺] setzt sich nach H. FISCHER (5) mit Quecksilber(II)-Verbindungen zu Quecksilber(II)-bis(dithizonat) um.



Quecksilber(II)-bis(dithizonat) ist ein orangegelb gefärbter Chelatkomplex, der in Chloroform bei der Wellenlänge $\xi = 487 \text{ nm}$ ein Absorptionsmaximum (molarer Extinktionskoeffizient $\epsilon_{487} = 70000 \text{ l/mol}\cdot\text{cm}$) besitzt, während das freie blaugrün gefärbte Dithizon in Chloroform ein Absorptionsmaximum bei 605 nm (molarer Extinktionskoeffizient $\epsilon_{605} = 40000$) und ein zweites bei 445 nm (molarer Extinktionskoeffizient $\epsilon_{445} = 16000$) aufweist.



Dithizon



Quecksilber(II)-bis(dithizonat)

+) Dithizon wird im weiteren abgekürzt als HDz bezeichnet, worin Dz dem Rest $C_{13}H_{11}N_4S$ entspricht.

Der Quecksilber(II)-bis(dithizonat)-Komplex ist in Wasser sehr schwer löslich, aber in organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln, vornehmlich Chloroform, besser löslich. Der Komplex läßt sich daher beim Behandeln mit Chloroform praktisch vollständig in die organische Phase überführen.

Außer dem Quecksilber(II)-bis(dithizonat) können unter besonderen Bedingungen (Überschuß von Hg-Ionen; neutrale oder alkalische Reaktion) je nach Anionen (Cl^- oder OH^-) ein gelbes oder ein violettrotes Monodithizonat (Cl-Hg-D_2 bzw. HO-Hg-D_2) entstehen. Diese Verbindungen gehen mit überschüssigem Dithizon in Quecksilber(II)-bis(dithizonat) über. (11)

Infolge des starken Absorptionsvermögens besitzt die Dithizonreaktion mit Quecksilber(II)-Ionen eine außerordentlich hohe Empfindlichkeit. Die Grenzkonzentration für den Nachweis beträgt etwa $0,2 \mu\text{g Hg}^{++}/\text{ml}$. Durch extraktive Anreicherung ist es weiterhin möglich, die Erfassungs- und Bestimmungsgrenze noch auf etwa $0,01 \mu\text{g Hg}^{++}/\text{ml}$ zu verbessern.

Zur analytischen Untersuchung organischer Quecksilberverbindungen hat Dithizon bisher nur bei Phenylquecksilberacetat und Äthylquecksilberchlorid (16) eine Rolle gespielt.

Umfangreiche Untersuchungen von H. IRVING und Mitarbeiter (7,8,9) an Methyl-, Äthyl- und Phenylquecksilbersalzen sowie an einfachen Substitutionsprodukten der Phenylverbindungen haben gezeigt, daß sie mit Dithizon intensiv gefärbte 1:1 Komplexe der allgemeinen Formel R-Hg-D_2 liefern, die ebenso wie das Quecksilber(II)-bis(dithizonat) mit organischen Lösungsmitteln (z.B. Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform) aus der wässrigen Phase extrahiert werden können. Die Dithizonate dieser quecksilberorganischen Verbindungen weisen ähnlich wie das Quecksilber(II)-bis(dithizonat) im sichtbaren Bereich Absorptionsspektren mit einer ausgeprägten Absorptionsbande auf. Die Absorptionsmaxima der Organoquecksilberverbindungen sind jedoch gegenüber dem Absorptionsmaximum des Quecksilber(II)-bis(dithizonat) deutlich hypsochrom verschoben. Die Verschiebung kommt im Chloroform ($\Delta\lambda = 15 \text{ nm}$) deutlicher zum Ausdruck als in Tetrachlorkohlenstoff ($\Delta\lambda = 8 \text{ nm}$). Sie ermöglicht die Unterscheidung der Verbindungen mit organisch gebundenem Quecksilber von solchen mit anorganisch gebundenem, jedoch nicht die Unterscheidung der einzelnen Organoquecksilberverbindungen untereinander, wie weiter unten (vgl. S. 8 Tabelle 2) gezeigt wird.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten arzneilich verwendeten Organoquecksilberverbindungen zeigen gegenüber Dithizon ein ähnliches Verhalten wie die von H. IRVING (7,8,9) beschriebenen Alkyl- und Arylquecksilberverbindungen. Entsprechend der Reaktionsweise mit Dithizon lassen sich aber zwei Gruppen unterscheiden:

1. Die erste Gruppe umfaßt Verbindungen, die mit dem Dithizon direkt reagieren. Hierher gehören die Phenylquecksilbersalze, das Quecksilbersalicylat und das Mersalyl.
2. Die zweite Gruppe enthält dagegen Produkte, bei denen ein Organoquecksilberrest als Mercaptokomplex an eine organische Sulfhydrylverbindung oder über eine Hg-N-Bindung an Theophyllin gebunden ist. Hierher gehören Cialit, Thiocid, Thiomersal und Mercaptomerin bzw. Merallurid und Mercurophylline.

Bei diesen Verbindungen erfolgen die Umsetzungen mit Dithizon durch Austauschreaktionen, indem die sulfhydrylhaltigen Reste bzw. das Theophyllin durch Dithizon ersetzt werden. Alle untersuchten Organoquecksilberverbindungen reagieren mit Dithizon im Molverhältnis 1:1 im Unterschied von anorganischem Quecksilber, das sich im Verhältnis 1:2 umsetzt, wie Tabelle 1 zeigt.

Nur bei Mercaptomerin weicht die Verhältniszahl (0,93) merklich von 1 ab. Diese Abweichung ist auf eine unvollständige Umsetzung des Mercaptomerins mit Dithizon zurückzuführen. Die Umsetzung kann durch einen Dithizonüberschuß verbessert werden, doch erreicht man auch unter günstigsten Versuchsbedingungen nie eine 100%ige Ausbeute. Offenbar tritt noch eine Konkurrenzreaktion des Dithizons mit der aus Mercaptomerin frei werdenden Thioglykolsäure auf, die die vollständige Umsetzung des Mercaptomerins verhindert und zu einem Umsetzungsgleichgewicht führt.

Tabelle 1: Molverhältnisse der Organoquecksilber-Dithizonverbindungen

Versuchsanordnung: vgl. S. 61

Meßwerte: vgl. S. 82-89, Tabelle 9-16

Substanz	Molverhältnis Organoquecksilberverb./Dithizon
Cialit	1 : 0,97
Thiocid	1 : 1,01
Thiomersal	1 : 1,02
Quecksilbersalicylat	1 : 1,01
Mersalyl	1 : 1,03
Merallurid	1 : 1,02
Mercurophylline	1 : 1,03
Mercaptomerin	1 : 0,93
Phenylquecksilbernitrat	1 : 1 (16)
Quecksilber(II)-chlorid	1 : 2 (11)

Die entstehenden Reaktionsprodukte bei der Umsetzung der Organoquecksilberverbindungen mit Dithizon sind in Tabelle 2 aufgeführt und durch ihr spektrales Absorptionsvermögen, ausgedrückt durch die molaren Extinktionskoeffizienten in den Absorptionsmaxima nebst den zugehörigen Wellenlängen, dargestellt.

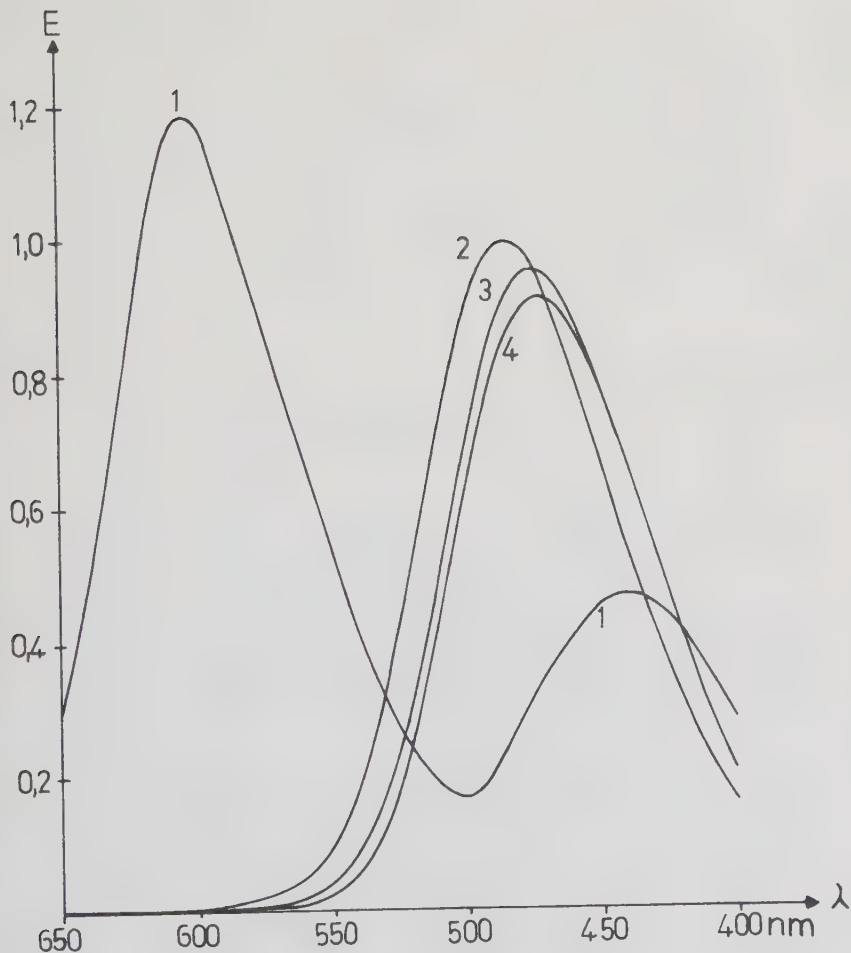


Abb. 1: Absorptionsspektren von Dithizon (1)
Quecksilber(II)-bis(dithizonat) (2)
Phenylquecksilberdithizonat (3)
Äthylquecksilberdithizonat (4)
in Chloroform
(Konzentration: 0,3 $\mu\text{Mol}/10,0 \text{ ml}$; Schichtdicke: 1,000 cm)

Tabelle 2: Spektrales Absorptionsvermögen der Organoquecksilberdithizonate

Ausgangsprodukte	Reaktionsprodukte	Molarer Extinktionskoeffizient ϵ l/Mol.cm	Absorptions- maximum λ_{max} in CHCl_3
1. Phenylquecksilber- -nitrat -borat	Phenylquecksilber-dithizonat	35000 $\pm$ 420	475 nm
2. Quecksilbersalicylat	Quecksilbersalicylat-dithizonat	31670 $\pm$ 270	475 nm
3. Cialit	2-Mercaptobenzoxazol-5-carbonsäure + Äthylquecksilber-dithizonat	28720 $\pm$ 170	472 nm
4. Thiocid	p-Mercaptobenzolsulfonsäure + Äthylquecksilber-dithizonat	29950 230	472 nm
5. Thiomersal	Thiosalicylsäure + Äthylquecksilber-dithizonat	29760 $\pm$ 190	472 nm ∞
6. Mersalyl	3-(Salicylamid-0-essigsäure)- 2-methoxypropyl-quecksilber-dithizonat	28910 $\pm$ 310	475 nm
7. Merallurid	Theophyllin + 3-(3'Carboxypropionyl-)ureido- 2-methoxypropyl-quecksilber-dithizonat	28840 $\pm$ 240	475 nm
8. Mercurophylline	Theophyllin + 3-(3'Carboxy-2',2',3'trimethyl-cyclopentylcarboxamido)-2-methoxypropyl- quecksilber-dithizonat	30990 $\pm$ 230	475 nm
9. Mercaptomerin	Thioglykolsäure + 3-(3'Carboxy-2',2',3'trimethylcyclopentylcarboxamido)-2-methoxypropyl- quecksilber-dithizonat	27980 $\pm$ 330	475 nm
10. Äthylquecksilberchlorid	Äthylquecksilber-dithizonat	30000	472 nm
11. Quecksilber(II)-chlorid	Quecksilber(II)-bis(dithizonat)	70000	487 nm

Die Ergebnisse zeigen, daß die mittels Ausgleichsrechnung aus den Eichkurven bestimmten molaren Extinktionskoeffizienten der Organoquecksilberdithizonate nur etwa halb so groß sind wie der molare Extinktionskoeffizient des Quecksilber(II)-bis(dithizonats), entsprechend der Zahl der jeweils gebundenen Dithizonreste (vgl. S. 6, Tabelle 1). Die Abweichungen der Werte untereinander sind offenbar durch Einflüsse der jeweiligen organischen Komponenten bedingt.

II. pH-Abhängigkeit der Reaktionen von Dithizon mit den Organoquecksilberverbindungen

Von anorganischem Quecksilber ist bekannt, daß es sich in einem sehr weiten pH-Bereich ($\text{pH} > 0$ bis $\text{pH} < 14$) mit Dithizon umsetzt und als Quecksilber(II)-bis(dithizonat) in Chloroform überführt werden kann.

Bei den Organoquecksilberverbindungen liegen die Verhältnisse zum Teil komplizierter, wie die Abbildungen Nr. 2 a und Nr. 2 b sowie Tabellen 17-20 (vgl. Anhang S. 90-93) zeigen.

Die Verbindungen Äthylquecksilber- und Phenylquecksilberdithizonat weisen etwa die gleiche Unabhängigkeit von pH auf, wie Quecksilber(II)-bis(dithizonat) aus anorganischem Quecksilber. Beim Phenylquecksilberdithizonat macht sich im stark alkalischen Medium ein etwas anderes Verhalten bemerkbar. Oberhalb pH etwa 11 läßt sich Phenylquecksilber nicht mehr vollständig in die organische Phase überführen. Der Fehlbetrag nimmt mit steigendem pH langsam zu und erreicht bei pH 13 etwa 3 % des theoretischen Wertes. Äthylquecksilberdithizonat aus Thiomersal zeigt dagegen eine ähnliche Abweichung im sauren Bereich. Unterhalb pH 6 tritt - steigend mit abnehmendem pH - auch hier in der Chloroformphase ein Fehlbetrag an Äthylquecksilberdithizonat auf, der bei pH 1 etwa 5 % des theoretischen Wertes erreicht.

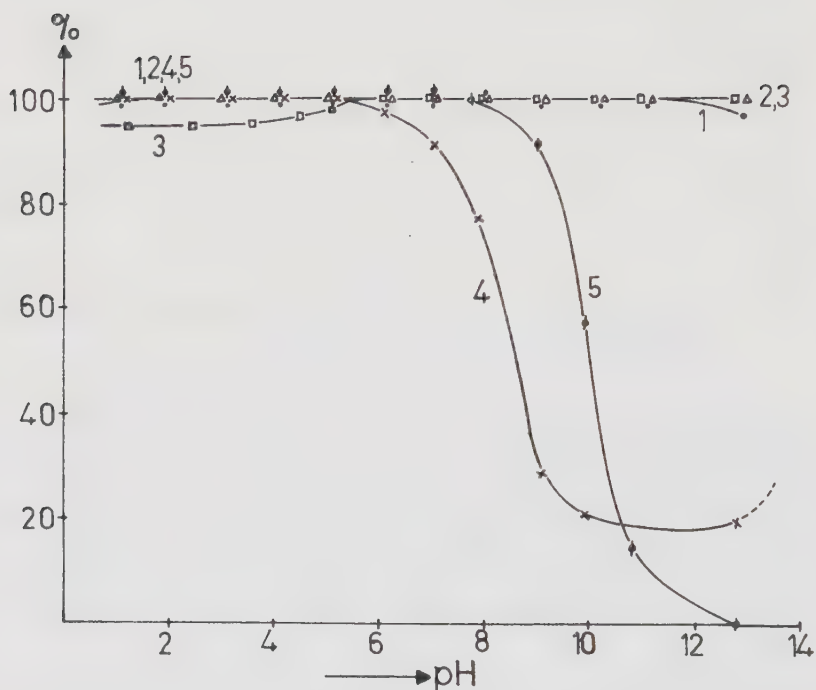


Abb. 2. a: pH-Abhängigkeit der Reaktionen von Dithizon mit den Organoquecksilberverbindungen

1. Phenylquecksilbernitrat
2. Thiocid, Cialit
3. Thiomersal
4. Merallurid
5. p-Chloromercuribenzoessäure

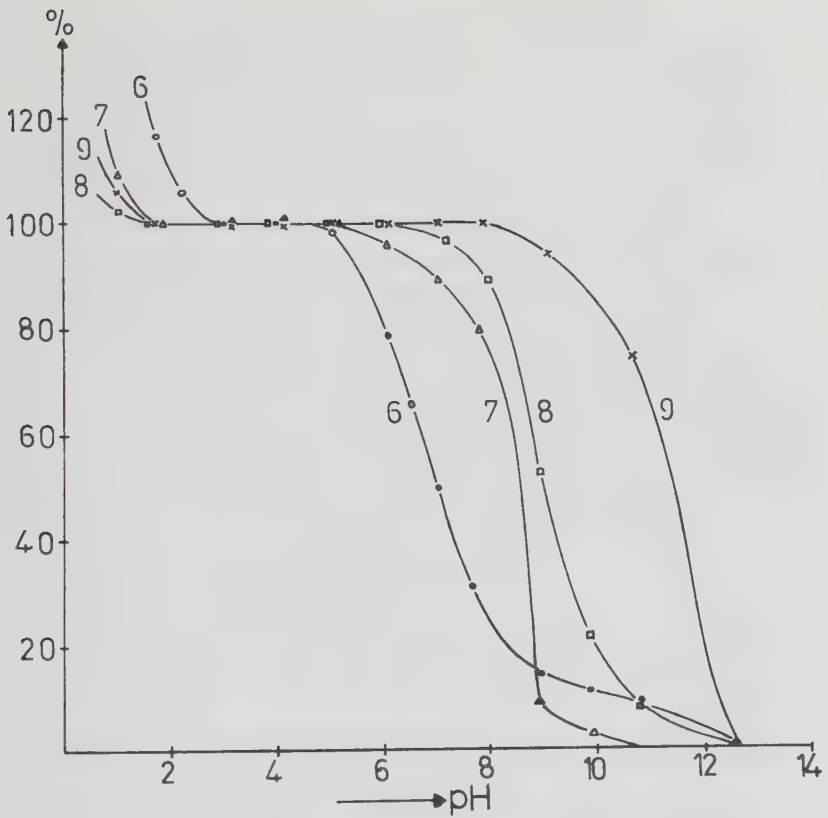


Abb. 2. b: pH-Abhängigkeit der Reaktionen von Dithizon mit den Organoquecksilberverbindungen

- 6. Mercaptomerin
- 7. Mersalyl
- 8. Quecksilbersalicylat
- 9. Mercurophylline

Die Abweichung läßt sich durch Konkurrenzreaktionen zwischen Äthylquecksilber und Dithizon bzw. Thiosalicylsäure erklären, die zu einem Gleichgewicht zwischen Äthylquecksilberdithizonat und Äthylquecksilberthiosalicylat führen. Das Gleichgewicht liegt zwar weitgehend auf der Seite des Äthylquecksilberdithizonats, doch bleibt ein kleiner Bruchteil des Äthylquecksilbers an Thiosalicylsäure gebunden, wenn in der organischen Phase gleichzeitig ausreichend Thiosalicylsäure vorhanden ist. Wie sich aus dem Verteilungsverhalten des Thiomersals zwischen Wasser und Chloroform in Abhängigkeit vom pH ergibt (Abbildung Nr.3), ist das unterhalb pH 6 der Fall, also in dem gleichen pH-Bereich, in dem die Umsetzung des Thiomersals mit Dithizon nicht mehr vollständig vor sich geht.

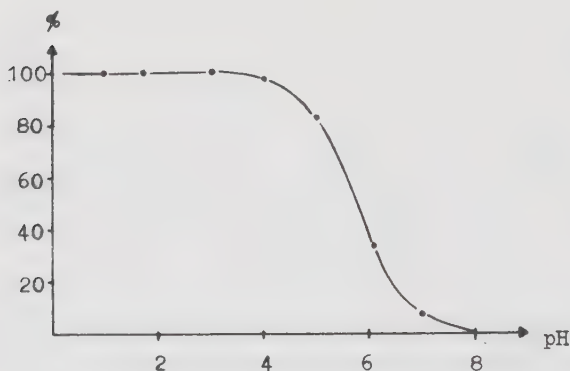


Abb. 3: Verteilungsverhalten von Thiomersal im System Wasser/Chloroform

Versuchsanordnung: vgl. S. 65

Meßwerte: vgl. S. 93

Erheblich anders verhalten sich, wie Abbildungen Nr. 2 und 3 zeigen, Organoquecksilberverbindungen, die im organischen Rest eine Carboxylgruppe enthalten. Hierher gehören die Verbindungen Nr. 4,5,6,7,8,9. Ihre Dithizonate lassen sich im alkalischen bis schwach sauren Bereich überhaupt nicht oder nur unvollständig in die organische Phase überführen, da die entstehenden Dithizonate infolge Salzbildung an der Carboxylgruppe in den organischen Resten der Quecksilberverbindung mit steigendem pH in zunehmendem Maße in die wässrige Phase übertreten. Dieser Effekt setzt im allgemeinen (z.B. Verbindungen Nr. 4,6,7,8) bei pH 5 bis 7 ein, nur bei den Verbindungen Nr. 5 und 9 tritt er erst oberhalb pH 8 in Erscheinung. Eine Sonderstellung nimmt Mercaptomerin ein, das offenbar zugunsten der Konkurrenzreaktion mit Thioglycolsäure im alkalischen Milieu mit Dithizon nicht reagieren kann. Die Verbindungen dieser Gruppe lassen sich weiterhin noch in zwei Gruppen unterteilen:

1. Verbindungen, bei denen die Dithizonate in saurem Medium ($\text{pH} < 3$) zu 100 % in der Chloroformphase wiedergefunden werden (Verbindungen Nr. 1,2,4,5).

Verbindung Nr. 4 (Merallurid) zeigt weiterhin im alkalischen Bereich ein besonderes Verhalten. Oberhalb pH 10, wo das Dithizonat aus der Chloroformphase allmählich vollständig verschwinden sollte; wenn es sich wie die anderen Verbindungen verhalten würde, verbleibt bis etwa pH 13 ein etwa annähernd konstanter Teil (ungefähr 20 Prozent) des eigentlich zu erwartenden Dithizonats im Chloroform und oberhalb pH 14 praktisch sogar das gesamte Dithizonat. Dieser Vorgang läßt sich durch die Annahme erklären, daß aus Merallurid bei alkalischer Reaktion ($\text{pH} > 10$) die als Monamid gebundene Bernsteinsäure teilweise und bei pH 14 praktisch vollständig abgespalten wird. Das dabei entstehende bernsteinsäurefreie 2-Methoxy-3-ureidopropylquecksilberdithizonat verhält sich infolge Fehlens der Carboxylgruppe als Neutralstoff und tritt deshalb in die Chloroformphase über.

2. Verbindungen, die im sauren Bereich ($\text{pH} < 3$) in der Chloroformphase Überwerte an Dithizonat liefern (Verbindung Nr. 6,7,8,9). Die Überwerte lassen sich aus einer Abspaltung

von anorganischem Quecksilber aus der organischen Verbindung erklären.

Aus dem Verlauf der Kurven in den Abbildungen Nr. 2 und 3 ergibt sich, daß der günstigste Bereich für die Extraktion mit Ausnahme von Thiomersal bei pH etwa 4 liegt.

III. Die photometrische Bestimmung arzneilich verwendeter Organoquecksilberverbindungen mit Bithizon und die Prüfung der Gültigkeit des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes

Die Möglichkeit der photometrischen Bestimmung eines Stoffes durch Messung seines Extinktionsvermögens hat ihre Grundlage in dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz, nach dem die Extinktion (E) der Konzentration c des zu bestimmenden Stoffes, der Schichtdicke d der Lösung und dem Extinktionskoeffizienten r (Regressionskonstante der Eichkurve; vgl. S. 68) proportional ist:

$$E = r \cdot c \cdot d \quad (I)$$

Da diese Proportionalität bei manchen Stoffen nicht erfüllt ist, ist es notwendig, die Gültigkeit des Gesetzes für jeden zu untersuchenden Stoff zu prüfen. Die Ergebnisse sind in Abbildungen Nr. 4. a, 4. b, 4. c (vgl. S. 15/16/17, Einzelwerte vgl. Tabellen 22-32, Anhang S. 96-106) wiedergegeben. Sie zeigen, daß das LAMBERT-BEER'sche Gesetz stets ausreichend erfüllt ist. Aus den Messungen ergeben sich in allen Fällen praktisch geradlinige Eichkurven und auch die Standardabweichungen der Einzelextinktionen sind jeweils gering. Nach Tabelle 3 (vgl. S.18) bleibt die prozentuale Standardabweichung stets unter 2 %. Auch die aus den Einzelmessungen durch Ausgleichsrechnung ermittelten spezifischen Extinktionskoeffizienten $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ weisen gemäß Tabelle 3 nur geringe Streuungen auf. Die Standardabweichungen für $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ sind stets klein und betragen im allgemeinen weniger als 1 %.

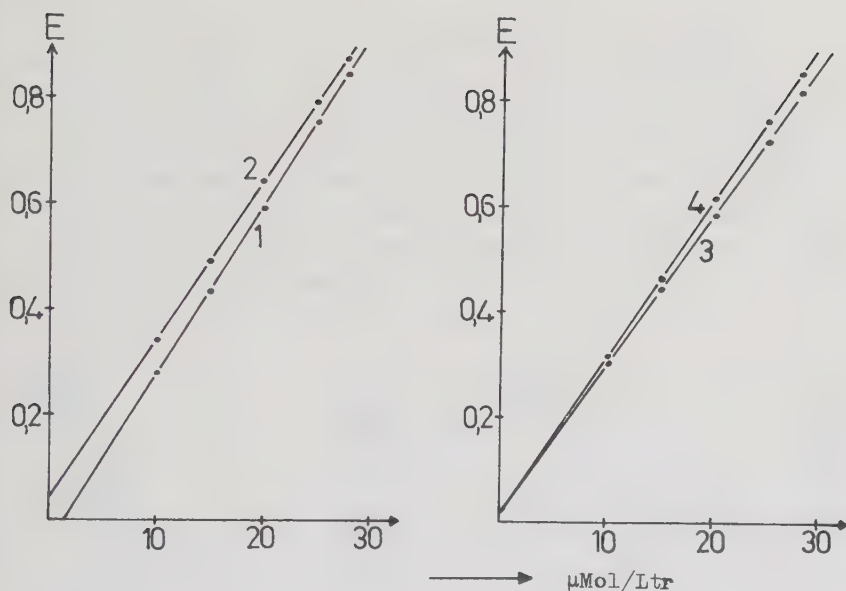


Abb. 4. a: Eichkurven der Extinktionen der Organoquecksilberdithizonate in Abhängigkeit von der Konzentration

1. Quecksilbersalicylat

3. Cialit

2. Thiomersal

4. Thiocid

Nur bei Mersalyl, Mercaptomerin und Phenylquecksilbernitrat mit den Standardabweichungen von 1,1 % bzw. 1,2 % wird diese Grenze geringfügig überschritten. Die durch Ausgleichsrechnung ermittelten Eichkurven gehen nicht genau durch den Nullpunkt des Koordinatensystems, sondern folgen der allgemeinen Gleichung,

$$E = r \cdot c \cdot d + E_0 \quad (\text{II})$$

die sich von der Absorptionsgleichung durch das Korrekturglied E_0 unterscheidet. Diese Extinktionskorrektur ist

der rechnerisch ermittelte Wert für E, wenn in der Gleichung die Konzentration $c = 0$ gesetzt wird. Sie ist bei den niedrigen Werten sicherlich durch die allgemeinen Versuchsfehler bedingt, während die größeren Abweichungen, die sich besonders beim Einfarbenverfahren bemerkbar machen, durch Einflüsse von Reagenzienverunreinigungen durch schwer entfernbare Spuren von Schwermetallen (z.B. Blei in Natronlauge bzw. Ammoniaklösung) zustande kommen.

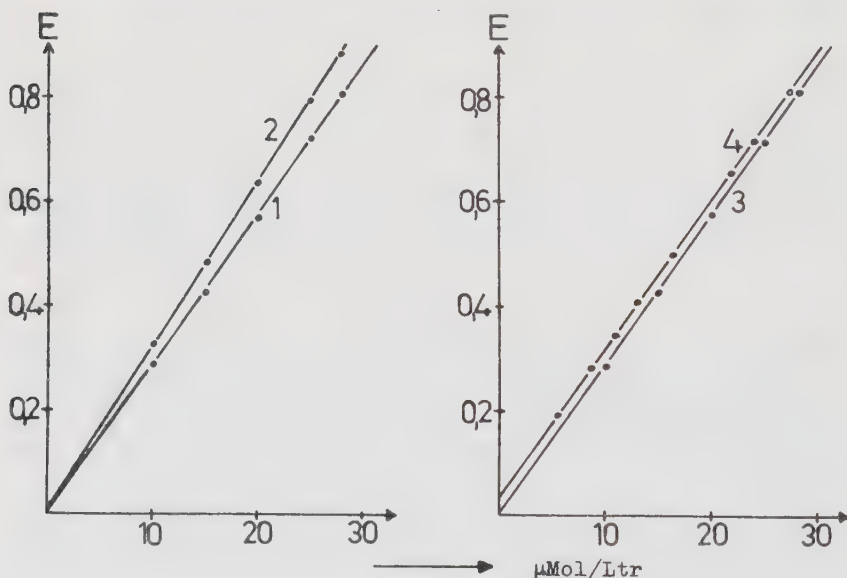


Abb. 4.b: Eichkurven der Extinktionen der Organoquecksilberdithizonate in Abhängigkeit von der Konzentration

1. Mersalyl

2. Mercurophylline

3. Merallurid

4. Mercaptomerin

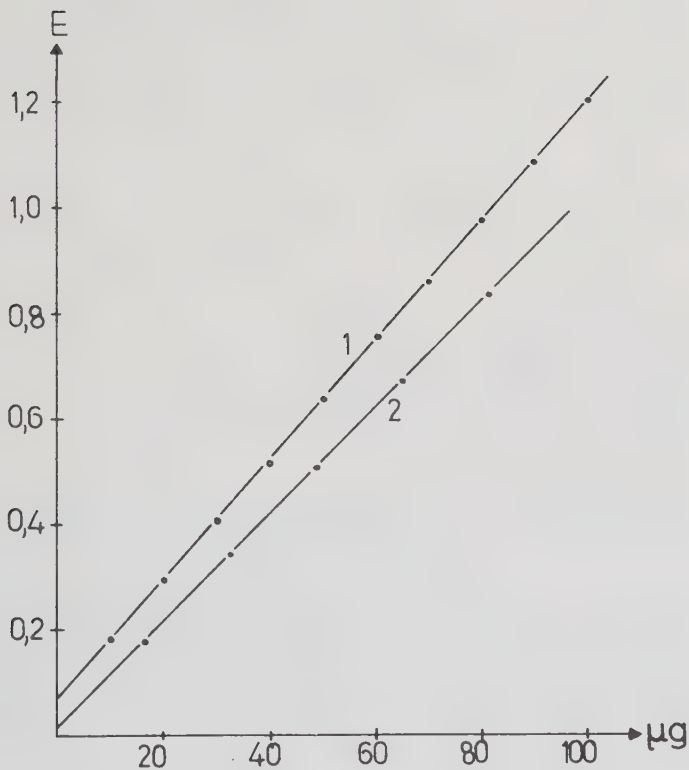


Abb. 4. c: Eichkurven der Extinktionen der Phenylquecksilberdithizonate in Abhängigkeit von der Konzentration

1. Phenylquecksilbernitrat, Phenylquecksilberborat
(Einfarbenverfahren; vgl. S. 67)
2. Phenylquecksilberborat (Zweifarbenvorfahren)

Tabelle 3: Prozentuale Standardabweichungen der Einzelmessungen, spezifische Extinktionen, Extinktionskorrekturen und mit Dithizon photometrisch bestimmbare Mengen der Organoquecksilberverbindungen

Substanz	relative Standardab- weichung der Einzelmessungen $\frac{sE}{E} \cdot 100$ %	spezifische Extinktion			Extinktions- korrektur E_0	bestimmbare Mengen $\mu\text{g}/10,0 \text{ ml}$
		$\frac{1}{E_1} \%$ cm	Standardab- weichung $\frac{s}{E_1} \%$ cm	relative Standardab- weichung $\frac{s \cdot 1}{E_1} \%$ $\frac{\text{cm}}{\text{cm}} \cdot 100$ %		
Salit	0,4	644,1	3,7	0,6	0,013	20 - 150
thiocid	0,5	679,3	5,1	0,8	0,018	20 - 150
thiomersal	0,4	735,2	4,7	0,6	0,044	20 - 150
ersaly	0,8	571,4	6,3	1,1	- 0,007	50 - 200
erallurid	0,6	455,6	3,8	0,8	- 0,001	50 - 200
erocurophylline	0,5	461,0	3,5	0,8	0,016	50 - 200
eraptomerin	1,4	461,7	5,4	1,2	0,040	50 - 200
uecksilbersalicylat	0,7	940,9	8,0	0,9	- 0,040	20 - 100
enylquecksilberborat	0,6	1010,0	6,4	0,6	0,016	20 - 100
enylquecksilberborat (Einfarbenverfahren)	1,1	1134,0	10,1	0,9	0,071	20 - 100
enylquecksilbernitrat (Einfarbenverfahren)	1,7	1132,0	13,3	1,2	0,070	20 - 100

Bei Phenylquecksilberborat wurde sowohl das Einfarbenverfahren als auch das Zweifarbenverfahren zur Ermittlung der Eichgeraden durchgeführt (vgl. S. 67). Es zeigte sich, daß zur quantitativen Bestimmung das Zweifarbenverfahren wegen der kleineren Fehlerwerte günstiger ist (vgl. Tabelle 3). Das Einfarbenverfahren bietet demgegenüber den Vorteil, daß die gemessenen Extinktionswerte für $E_{475 \text{ nm}}$ nicht mehr korrigiert werden müssen.

IV. Bestimmung der Organoquecksilberverbindungen in Arzneizubereitungen

Die Brauchbarkeit der Organoquecksilber-Dithizon-Reaktion in der Analytik von pharmazeutischen Zubereitungen wurde an organoquecksilberhaltigen Arzneimitteln bzw. an Arzneimitteln, die durch Organoquecksilberverbindungen konserviert sind, erprobt.

1. Bestimmung von quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln in Augen- und Nasentropfen

Zur Untersuchung gelangten Lösungen, die teils rezepturmäßig hergestellt, teils in Tropfenform aus dem Handel bezogen wurden. Die Bestimmungen können ohne besondere Vorbereitung der Proben durchgeführt werden. Angemessene Volumina der Zubereitungen werden mit verdünnter Schwefelsäure bzw. für Thiomersal mit Pufferlösung pH 6 versetzt und mit chloroformiger Dithizonlösung extrahiert. Dabei hat sich für phenylquecksilberhaltige Lösungen folgende Arbeitsvorschrift als günstig erwiesen:

2,00 ml Zubereitung oder Untersuchungslösung mit höchstens 0,06 mg $\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}^+$ werden nach Zusatz von 8,0 ml 1 N-Schwefelsäure mit 10,00 ml $3 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizon-Lösung 3 Minuten lang kräftig geschüttelt. Die Chloroformphase wird nacheinander mit einer Mischung von 5,0 ml 6 N-Ammoniaklösung und 5,0 ml Wasser und mit 10,0 ml 3 N-Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die abgetrennte Chloroformschicht wird dann in einem mit

Korkstopfen verschlossenen Zentrifugenglas zentrifugiert, bis sie völlig klar ist (etwa 3 Minuten), und bei der Wellenlänge 475 nm in der Schichtdicke 1,000 cm gegen eine in gleicher Weise behandelte Blindlösung photometriert. Die Auswertung erfolgt mittels Eichkurve, die folgendermaßen erstellt wird:

In 4 Ansätzen behandelt man 1,00 ml, 2,00 ml, 3,00 ml und 4,00 ml einer Lösung, die 20,0 mg Phenylquecksilbernitrat im Liter enthält, in der gleichen Weise, wie oben beschrieben. Durch Auftragen der gemessenen Extinktionswerte E gegen die vorgelegten Phenylquecksilber- bzw. Phenylquecksilbernitrat-Mengen in mg zeichnet man die für die Auswertung erforderliche Eichkurve.

$$\text{Gehalt} = \frac{a}{v \cdot 10} \text{ Prozent (g/ml) } \text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}^+ \text{ bzw. } \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Hg}_2\text{NO}_4$$

Darin bedeuten

a = das aus der gemessenen Extinktion mittels der Eichkurve ermittelte Phenylquecksilber-Ion bzw. Phenylquecksilbernitrat (in mg),

v = vorgelegtes Volumen des ursprünglichen Untersuchungsmaterials (in ml).

Phenylquecksilbernitrat wurde in folgenden nach dem Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) hergestellten Rezepturen für Augentropfen bestimmt:

Augentropfen	Phenylquecksilbernitrat		
	Sollgehalt µg/ml	gefunden µg	%
Adrenalin	20	20,4	102
Atropin	20	19,8	99
Chloramphenicol	20	20,3	101,5
Physostigmin	20	19,6	98
Zinksulfat	20	20,4	102

Die Ergebnisse der selbst hergestellten Lösungen entsprechen den Fehlergrenzen der für Phenylquecksilbernitrat erstellten Eichkurve.

Sulfonamid-Augentropfen

Zusammensetzung: 1 ml enthält: 40 mg 3,4-Dimethyl-5-sulfanil-amido-isoxazol, 0,02 mg Phenylquecksilbernitrat

Soll- gehalt µg/ml	inn.Stand. µg	Vorlage (Soll) µg	Gefunden			
			Gesamt µg	Probe µg	%	Mittelwert %
20	--	40	30,3	30,3	75,8	75
	--	40	30,1	30,1	75,3	
	--	40	29,7	29,7	74,3	
	40	80	69,7	29,7	74,3	
	40	60	55,2	15,2	76,0	

Nasenspray

Zusammensetzung: 1 ml enthält: 0,17 mg Triamcinolon-acetonid, 5,83 mg Neomycinsulfat, 0,05 mg Gramicidin, 5,0 mg 1-(3'-Hydroxyphenyl)-methylamino-äthanol-(1)-hydrochlorid, 0,02 mg Thiomersal

Bestimmung des Thiomersals:

4,0 ml Zubereitung, entsprechend 80,0 µg Thiomersal, werden nach Zusatz von 6,0 ml Pufferlösung pH 6 mit 10,00 ml $3 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizonlösung geschüttelt. Die weitere Behandlung erfolgt gemäß der Vorschrift für Phenylquecksilbernitrat (vgl. S.19)

Soll- gehalt µg/ml	inn.Stand. µg	Vorlage (Soll) µg	Gefunden			
			Gesamt µg	Probe µg	%	Mittelwert µg
20	--	80	--	--	--	--
	--	80	--	--	--	
	40,5	120,5	40,0	--	--	

In dem untersuchten Nasenspray konnte kein Thiomersal mehr nachgewiesen werden. Da das Gefäß für die Nasentropfen aus Plastikmaterial bestand, erscheint es sehr wohl möglich, wie auch die Arbeit von H. HESS (6) zeigt, daß das deklarierte Konservierungsmittel, das ursprünglich in der Zubereitung vorhanden war, während der Lagerung durch das Plastikmaterial adsorbiert wurde und sich deshalb in der Zubereitung nicht mehr nachweisen läßt. Da das als innerer Standard zugesetzte Thiomersal exakt wiedergefunden wurde, besteht kein Zweifel, daß die Methode auch für die Untersuchung dieser Zubereitung brauchbar ist.

2. Bestimmung von Phenylquecksilberborat in einem antimycotischen Gel

Die Bestimmung des Phenylquecksilberborats kann ohne besondere Vorbereitung der Probe durchgeführt werden. Ein aliquoter Teil des Gels wird mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Angemessene Volumina dieser Lösung versetzt man mit 1 N-Schwefelsäure und bestimmt das Phenylquecksilberborat wie in Abschnitt 1 (vgl. S.19) beschrieben.

Zusammensetzung: 0,066 g Phenylquecksilberborat,
Excip. ad 100,0 g

Vorlage Gel mg	inn.Stand. µg	Gesamt µg	Probe µg	Gefunden Gehalt Gel mg/100,0 g	Mittel- wert mg
111,9	--	75,5	75,5	67,5	67,4 (entspr. 102 %)
111,9	--	75,3	75,3	67,3	
111,9	--	75,5	75,5	67,5	
55,9	34	72,3	38,3	68,5	
27,9	34	52,5	18,5	66,3	

3. Bestimmung von Organoquecksilberdiuretica in Injektionslösungen

In Injektionslösungen können Organoquecksilberdiuretica nach Verdünnung mit Wasser im Verhältnis 1:1000 ohne weitere Vorbehandlung bestimmt werden. Eventuell in der Probe vorhandenes Theophyllin stört die Dithizonreaktion nicht.

Folgende Untersuchungsvorschrift hat sich als günstig erwiesen:

1,0 ml Injektionslösung wird mit Wasser auf 1000,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird nach Zusatz von 9,0 ml Citrat-Phosphat-Puffer pH 4 mit 10,00 ml $3 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizonlösung 3 Minuten lang geschüttelt. Man trennt die Chloroformschicht ab, zentrifugiert 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min und mißt in 1,000 cm Schichtdicke die Extinktion bei 605 nm und 475 nm. Die Auswertung der bei 475 nm gemessenen Extinktion erfolgt nach deren Korrektur (vgl. S.63) mittels Eichkurve.

a) Wässrige Mersalyl-Injektionslösung

Zusammensetzung: 1 ml enthält: 0,1 g Salicyl-(3-oxymercuri-2-methoxy-propyl)-amid-0-essigsäures Natrium, 0,05 g Theophyllin

Vorlage ml	Sollgehalt µg	Mersalyl, gefunden		
		µg	%	Mittelwert %
0,5	50	51,9	103,8	103,8
0,75	75	77,8	103,8	
1,00	100	103,8	103,8	
1,25	125	129,7	103,8	

b) Wässrige Merallurid-Injektionslösung

Zusammensetzung: 1 ml enthält: 39 mg Quecksilber in organischer Verbindung, 48 mg Theophyllin

Vorlage ml	Sollgehalt µg	Merallurid, gefunden		
		µg	%	Mittelwert %
0,50	61,72	64,6	104,7	104,7
0,75	92,58	96,9	104,6	
1,00	123,44	129,2	104,7	
1,25	154,29	161,5	104,7	

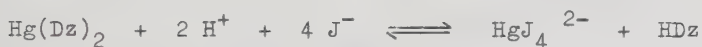
c) Wässrige Mercurophylline-Injektionslösung

Zusammensetzung: 1 ml enthält: 100 mg Natrium-Salz der 3-(3'-Carboxy-2',2',3'-trimethylcyclopentylcarboxamido)-2-methoxypropylquecksilberhydroxid, 50 mg Theophyllin

Vorlage ml	Sollgehalt µg	Mercurophylline, gefunden		
		µg	%	Mittelwert %
0,50	50	54,8	109,6	109,7
0,75	75	82,3	109,7	
1,00	100	109,7	109,7	
1,25	125	137,1	109,7	

V. Verhalten der Organoquecksilberdithizonate bei
der Reversion mit Kaliumjodid;
Nachweis von Organoquecksilberverbindungen neben
anorganischen Quecksilber(II)-Salzen

H. FISCHER und Mitarbeiter (5) haben 1935 festgestellt, daß Quecksilber(II)-bis(dithizonat) durch Kaliumjodid im sauren Medium quantitativ in Dithizon und K_2HgJ_4 zerlegt wird:



Da die Färbung der Lösung dabei von gelb nach grün umschlägt, also zur ursprünglichen Färbung des Reagenzes umgekehrt wird, nannten sie diesen Vorgang Reversion. H. IRVING und Mitarbeiter (8) nahmen die Methode 1949 als Grundlage für die Ausarbeitung eines Verfahrens zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber. Dieses sog. Reversionsverfahren ermöglicht die spezifische Bestimmung von Quecksilber in Gegenwart anderer mit Dithizon reagierender Metall-Ionen, indem zunächst die gesamten Ionen mit einem Überschuß an Dithizon umgesetzt und das nicht verbrauchte Dithizon photometrisch durch Messung der Extinktion bei 605 nm in Chloroform bestimmt wird. Bei weiterer Behandlung der Chloroformlösung mit saurer Kaliumjodid-Lösung wird das Quecksilber(II)-bis(dithizonat) unter Freisetzung einer äquivalenten Menge Dithizon revertiert, das bei erneuter spektrometrischer Messung aus der Zunahme der Extinktion bei 605 nm ermittelt werden kann.

Über das Reversionsverhalten von Organoquecksilberverbindungen gegenüber Kaliumjodid ist bisher nichts Näheres bekannt geworden. Bei den vorliegenden Untersuchungen ergab sich nunmehr, daß auch Organoquecksilberdithizonate bei Behandlung mit saurer Kaliumjodidlösung der Reversion unter Freisetzung von Dithizon unterliegen:



Der Vorgang ist eine Gleichgewichtsreaktion und von der Jodid-

konzentration und dem pH der Reversionslösung abhängig. Für den vollständigen Ablauf ist, wie Tabelle Nr.4 a + b am Beispiel des Dithizonats der Quecksilbersalicylsäure zeigt, ein erheblicher Jodidüberschuß erforderlich.

Tabelle 4: Die Abhängigkeit des Reversionsgrades von der Jodid-Ionen-Konzentration und dem pH am Beispiel des Dithizonats der Quecksilbersalicylsäure:

Versuchsanordnung: vgl. S.71

Schüttelzeit: je 1 Stunde

a. Reversion mit 0,1 N-Schwefelsäure (pH 1,75)

Sollwert der Extinktion $E_{605 \text{ nm}}$ für vollständige Reversion:

$$E_{605 \text{ nm}} = 0,783$$

Jodid-Konz. $\mu\text{Mol}/10,0 \text{ ml}$	revertiert	
	$E_{605 \text{ nm}}$	%
0,2	0,346	44,2
0,4	0,425	54,3
0,8	0,517	66,0
1,0	0,535	68,3
2,0	0,585	74,7

b. Reversion mit Kaliumhydrogenphthalat-Puffer (pH 3,9)

Sollwert der Extinktion $E_{605 \text{ nm}}$ für vollständige Reversion:

$$E_{605 \text{ nm}} = 0,762$$

Jodid-Konz. $\mu\text{Mol}/10,0 \text{ ml}$	revertiert	
	$E_{605 \text{ nm}}$	%
1,0	0,072	9,5
5,0	0,182	23,9
10,0	0,198	26,0
100,0	0,440	57,7
500,0	0,650	85,3

Der Jodidüberschuß muß in Kaliumhydrogenphthalat-Puffer (pH 3,8) um mehr als das 10-fache größer sein als in 0,1 N-Schwefelsäure (pH 1,75), also umso größer, je schwächer sauer die Lösung ist.

Aus Quecksilber(II)-bis(dithizonat) entsteht bei Behandlung mit saurer Kaliumjodidlösung wasserlösliches K_2HgJ_4 , das vollständig aus der organischen ($CHCl_3$ oder CCl_4) in die wässrige Phase überwechselt. Organoquecksilberdithizonate verhalten sich dagegen bei der Reversion unterschiedlich und lassen sich aufgrund dieses Verhaltens in drei Gruppen einteilen:

1. Organoquecksilberverbindungen, deren Jodide im sauren Bereich unabhängig von pH-Änderungen in der wässrigen Phase im Verteilungssystem Wasser/Chloroform vollständig in die organische Phase übertreten.

Hierher gehören die Quecksilberverbindungen mit unsubstituierten Alkyl- und Arylresten, z.B. Phenylquecksilber- und Äthylquecksilberverbindungen.

2. Organoquecksilberverbindungen, deren Jodide sich zwischen der organischen und wässrigen Phase in Abhängigkeit vom pH der wässrigen Lösung unterschiedlich verteilen.

Hierher gehören Quecksilbersalicylat und p-Chloromercuribenzoessäure.

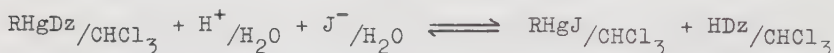
3. Organoquecksilberverbindungen, deren Jodide bei der Verteilung im System Wasser/Chloroform unabhängig vom pH in der wässrigen Phase verbleiben.

- Hierher gehören die Verbindungen aus der Gruppe der sog. Quecksilberdiuretica mit kompliziert gebauten organischen

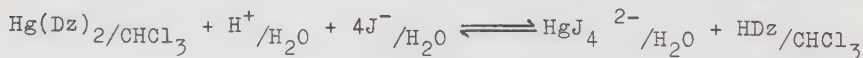
Resten: Mersalyl, Merallurid, Mercurophylline, Mercapto-
merin.

zu 1. Äthylquecksilber- und Phenylquecksilberverbindungen bilden mit Kaliumjodid schwer wasserlösliche Jodide, die aber in Chloroform gut löslich sind und bei der Verteilung im System Wasser/Chloroform vollständig in die Chloroform-Phase übertreten.

Bei der Reversion von Äthyl- und Phenylquecksilberdithizonat verbleiben daher sowohl das freiwerdende Dithizon als auch die entstehenden Organoquecksilberjodide in der organischen Phase,



während die Quecksilber(II)-Ionen, die bei der Reversion von Quecksilber(II)-bis(dithizonat) durch Kaliumjodid zu K_2HgJ_4 umgesetzt werden, in die wässrige Phase übertreten.



Die Reversion ermöglicht also eine Trennung der Quecksilber(II)-Ionen von den Organoquecksilberverbindungen dieser Gruppe. Sie erlaubt weiterhin den Nachweis dieser Organoquecksilberverbindungen neben anorganisch gebundenem Quecksilber, wenn man die mit Reversionslösung behandelte organische Phase anschließend mit verdünnter Lauge schüttelt. Durch die Hydroxylionen der Lauge werden die Jodidionen wieder aus den bei der Reversion gebildeten Organoquecksilberjodid-Komplexen verdrängt und unter Rückbildung der Organoquecksilberdithizonate durch Dithizonat-Ionen ersetzt.

Vor der Reversion an anorganisches Quecksilber gebundenes, sowie im Überschuß zugesetztes Dithizon bildet bei der Behandlung mit Lauge wasserlösliches Alkalidithizonat, so daß in der orga-

nischen Phase schließlich nur noch die Organoquecksilberdithizonate verbleiben, die durch ihre typisch gelbe Farbe erkannt und mit hoher Empfindlichkeit nachgewiesen werden können.

Die Nachweisgrenze liegt bei Phenylquecksilberverbindungen (Phenylquecksilbernitrat, Phenylquecksilberborat) und Äthylquecksilberverbindungen (Thiomersal, Thiocid, Cialit) bei etwa 0,5 - 1,0 µg organisch gebundenem Quecksilber pro ml.

Infolge der hohen Empfindlichkeit ist die Reaktion besonders zum Nachweis von quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln in Arzneizubereitungen geeignet.

Als solche finden Phenylquecksilber-acetat, -borat, -nitrat in Augentropfen und Injektionslösungen in Konzentrationen zwischen 0,001 - 0,002 % und Thiomersal in Augen- und Nasentropfen in Konzentrationen zwischen 0,005 - 0,01 % verbreitet Anwendung (20).

Für den qualitativen Nachweis in Arzneizubereitungen hat sich folgende Untersuchungsvorschrift als geeignet erwiesen:

1,0 ml Zubereitung wird mit 0,1 N-Schwefelsäure auf 10,0 ml verdünnt und im Scheidetrichter portionsweise so lange mit je 5,0 ml $3 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizon-Lösung versetzt, bis sich die Chloroformschicht nach kräftigem Schütteln nicht mehr gelb, sondern grünlichgelb oder grün färbt. Durch Zugabe von etwas Untersuchungslösung und erneutes Schütteln bringt man die grünliche Färbung wieder zum Verschwinden, überführt die Chloroformschicht in einen zweiten Scheidetrichter und schüttelt sie 1 Minute lang mit 5,0 ml Kaliumjodid-Reversionslösung I (vgl. S.69). Wird die nunmehr grün bis blaugrün gefärbte Chloroformschicht abgetrennt und mit 5,0 ml 0,1 N-Natronlauge geschüttelt, färbt sich die Chloroformschicht gelb, während die wässrige Schicht farblos bleibt.

zu 2. Die in Chloroform gelösten Dithizonate der Quecksilbersalicylsäure und der p-Mercuribenzoessäure werden beim Schütteln mit Reversionslösung in ähnlicher Weise wie die Phenyl-

und Äthylquecksilberdithizonate in freies Dithizon und die entsprechenden Jodidverbindungen zerlegt. Jedoch finden sich die Organoquecksilberjodide dieser Gruppe nicht vollständig in der organischen Phase wieder, wie bei den Verbindungen von Gruppe 1. Ein Teil tritt vielmehr in die wässrige Phase über. Das Ausmaß der Verteilung hängt vom pH der wässrigen Phase, aber auch von der Schütteldauer ab.

Tabelle 5: Die Abhängigkeit der Organoquecksilber-Konzentration in der organischen Phase vom pH der Reversionslösung

Versuchsanordnung: vgl. S.69

a. Quecksilbersalicylat:

Reversionslösung	Vorlage μMol	wiedergefunden μMol	%
I K-hydrogenphthalat-Puffer (pH = 3,9)	0,38	0,125	32,9
II 0,1 N-Schwefelsäure (pH = 1,75)	0,38	0,285	75

b. p-Mercuribenzoessäure:

Reversionslösung	Vorlage μMol	wiedergefunden μMol	%
I K-hydrogenphthalat-Puffer (pH = 3,9)	0,2	0,133	66,5
II 0,1 N-Schwefelsäure (pH = 1,75)	0,2	0,156	78

Bei Versuchsansätzen mit unterschiedlichem pH der Reversionslösung, aber unter sonst gleichen Bedingungen verbleibt, wie Tabelle Nr. 5. a. und b. zeigt, umso weniger Organoquecksilberjodid in der organischen Phase, je schwächer sauer die Reversionslösung ist. Die Ergebnisse sind jedoch nicht nur vom pH der Reversionslösung, sondern auch von der Schütteldauer abhängig, wie Tabelle Nr. 6 am Beispiel der Quecksilbersalicylsäure zeigt. Je länger die Reversionslösung auf die Organoquecksilberverbindung einwirkt, desto weniger Organoquecksilberverbindung verbleibt in der organischen Phase.

Tabelle 6: Die Abhängigkeit der Jodomercurisalicylsäure-Konzentration in der organischen Phase von der Schütteldauer mit Reversionslösung

Versuchsanordnung: vgl. S. 71

Vorlage µg/10,0 ml	Schüttelzeit mit Reversions- lösung III min	In der organischen Phase verblieben	
		µg	%
94,25	2	91,1	85,9
	4	84,5	79,6
	16	83,2	78,4
	64	54,2	51,1

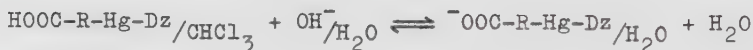
Zur Klärung dieses Verhaltens müssen zwei Gründe in Betracht gezogen werden:

- a) Das Verteilungsgewicht der Organoquecksilberjodide dieser Gruppe liegt im System Chloroform/Wasser nicht vollständig auf der Seite der organischen Phase, wie bei den Jodiden der Stoffe aus Gruppe 1.

- b) Der in die wässrige Phase übertretende Anteil des Organoquecksilberjodids unterliegt einer Zersetzung (Protodemercurierung, vgl. S. 34ff), die durch Wasserstoff- und Jodid-Ionen katalysiert wird und zur Abspaltung von Quecksilberionen unter Bildung von K_2HgJ_4 führt.

Die Protodemercurierung verläuft umso schneller, je höher die Jodid- und Wasserstoff-Ionen-Konzentrationen sind.

Durch die Spaltung wird aber das Verteilungsgleichgewicht der Organoquecksilberjodide zwischen Wasser und Chloroform gestört und führt dazu, daß bei längerem Schütteln immer mehr Organoquecksilberverbindung von der Chloroformphase in die wässrige Phase übertritt. Aufgrund dieser Störung ist der Nachweis der Organoquecksilberverbindungen der zweiten Gruppe nach dem im Abschnitt 1 beschriebenen Verfahren nicht möglich. Diese Quecksilberverbindungen können aber ebenfalls neben anorganischem Quecksilber nachgewiesen und bestimmt werden, wenn man zunächst das gesamte Quecksilber als Dithizonat - unter Vermeidung eines Dithizonüberschusses - aus der sauren Lösung mit Chloroform extrahiert. Schüttelt man nun die abgetrennte Chloroformlösung nicht mit Reversionslösung, sondern mit verdünnter wässriger Alkalilauge, so bilden sich die tiefrot gefärbten, wasserlöslichen Alkalisalze der carboxylhaltigen Dithizonate der Quecksilbersalicylsäure und der p-Mercuribenzoesäure,

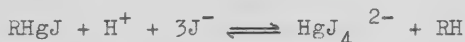


während das orangegelb gefärbte Quecksilber(II)-bis(dithizonat) in der organischen Phase verbleibt.

Folgende Arbeitsvorschrift hat sich für diesen Nachweis als geeignet erwiesen:

1,0 ml Zubereitung (50-150 μg) wird nach Zugabe von 9,0 ml Pufferlösung pH 4 im Scheidetrichter portionsweise so lange mit je 5,0 ml $3 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizonlösung versetzt, bis die Chloroformschicht sich nach kräftigem Schütteln nicht mehr gelb, sondern grünlichgelb oder grün färbt. Durch Zugabe von etwas Untersuchungslösung und erneutes Schütteln bringt man die grünliche Färbung wieder zum Verschwinden, überführt die Chloroformschicht in einen zweiten Scheidetrichter und schüttelt 1 Minute lang mit 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge. Die wässrige Phase färbt sich tief rot, während die Chloroformschicht bei Abwesenheit von anorganischem Quecksilber farblos bleibt.

zu 3. Werden die Dithizonate der Organoquecksilberverbindungen der 3. Gruppe (Organoquecksilberdiuretica) mit saurer Kaliumjodid-Lösung behandelt, so tritt auch hier vollständige Reversion ein. Die entstehenden Organoquecksilberjodide verbleiben aber nicht in der organischen Phase, sondern treten vollständig in die wässrige Lösung über und unterliegen hier sehr schnell einer Zersetzung durch Proto-demercurierung.



Nach der Reversion lassen sich in der wässrigen Lösung nur noch Quecksilber(II)-Ionen bzw. Tetrajodomercurat-Ionen, nicht aber die ursprünglichen Organoquecksilberverbindungen nachweisen. Dieses Verhalten ermöglicht eine einfache spektralphotometrische Bestimmung der Organoquecksilberdiuretica, wenn man die Verbindungen ohne vorhergehende Dithizonextraktion sogleich mit schwefelsaurer Kaliumjodid-Lösung behandelt und bei 323 nm die Extinktion des gebildeten Tetrajodomercurats mißt (vgl. S.49).

Qualitativ lassen sich die Organoquecksilberverbindungen der 3. Gruppe in der gleichen Weise nachweisen, wie im Abschnitt 2 (vgl. S.33) beschrieben. Beim Nachweis des Merallurids ist jedoch zu beachten, daß in der organischen Phase Spuren von anorganischem Quecksilberdithizonat vorgetauscht werden können (vgl. S. 13).

VI. Protodemercurierung der arzneilich verwendeten Organoquecksilberverbindungen in Anwesenheit von Jodid-Ionen

Nachdem sich bei den Untersuchungen über das Reversionsverhalten der Organoquecksilberverbindungen aus der 2. und 3. Gruppe (vgl. S.29-33) ergeben hatte, daß sie in Anwesenheit von Kaliumjodid mehr oder weniger schnell unter Abspaltung von Quecksilberionen zerlegt werden, erschien es von Interesse, diese Vorgänge genauer zu untersuchen.

Schon E. DREHER und R. OTTO (3,4) haben 1869 und 1870 am Beispiel von Diphenylquecksilber den spaltenden Einfluß von Säuren auf Organoquecksilberverbindungen beschrieben. Neuerdings haben M.M. KREEVOY und Mitarbeiter (13) die Spaltungsvorgänge bei Alkylquecksilberhalogeniden unter dem Einfluß von Säuren untersucht und den Mechanismus dieser Reaktion, die sie als "Protodemercurierung" bezeichnen, aufzuklären versucht. Es war ihnen aber nicht möglich, eindeutige Klarheit zu schaffen. R.E. DESSY und F.E. PAULIK (2) stellten fest, daß die Spaltungsreaktion durch Halogenid-Ionen katalysiert wird. Untersuchungen von I.P. BELETSKAYA (1) haben weiterhin einen starken katalytischen Einfluß von Jodid-Ionen auf die Protodemercurierung von Phenylquecksilberbromid durch Säuren aufgezeigt. Einen gleichartigen katalytischen Effekt von Jodid-Ionen beobachteten M.M. KREEVOY und Mitarbeiter (14) bei α -Methoxyalkylmercurisalzen. Hier verläuft die Reaktion unter Abspaltung von Quecksilberionen und von Methanol und wird deshalb als "Desoxymercurierung" bezeichnet.

Über die Proto- bzw. Desoxymercurierung arzneilich verwendeter Organoquecksilberverbindungen liegen bisher keine Untersuchungen vor.

Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen der Spaltbarkeit und der Konstitution der Quecksilberdiuretica sind aber wünschenswert, denn sie können dazu beitragen, die seit langem offene Frage über den pharmakologischen Wirkungsmechanismus der Quecksilberdiuretica zu klären, also die Frage zu beantworten, ob solche Verbindungen direkt auf das Gewebe der Nierentubuli einwirken (R.H. KESSLER (12)) oder ob die diuretische Wirkung erst durch Quecksilber-

ionen, die vorher im Organismus aus den Diretica in Freiheit gesetzt werden, zustande kommt (J.M. WEINER (22)).

Zur Bestimmung der Stabilität der Quecksilber-Kohlenstoff-Bindungen erschienen kinetische Messungen zu den Spaltungsvorgängen bei einem bestimmten pH und in Anwesenheit von überschüssigem Jodid in Anlehnung an ein Verfahren von M.M. KREEVOY (14) am geeignetsten.

Die Versuchsbedingungen wurden so gewählt, daß die Spaltung in Gegenwart eines Puffers von pH 4 bei Ausgangskonzentrationen von 0,04 mMol Organoquecksilberverbindung und 50,0 mMol Kaliumjodidkonzentration pro Liter (entsprechend einem 1250-fachen Jodidüberschuß) vor sich ging. Die Auswertung erfolgte durch spektrophotometrische Messung des gebildeten Tetrajodomercurats bei 323 nm in angemessenen Zeitabständen (Versuchsanordnung vgl. S.72 ff). Sie ergab, daß die Bildung des Tetrajodomercurats eine Exponentialfunktion der Zeit ist. Trägt man in einem einfach logarithmisch geteilten Netz die Extinktionsänderungen gegen die zugehörigen Zeiten t auf, so liegen die Punkte im Meßbereich auf Geraden und entsprechen somit Reaktionen erster Ordnung, wie die Abbildungen 5. a. und b. zeigen.

Die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte bei der Protodemercurierung bzw. Desoxymercurierung der untersuchten Organoquecksilberverbindungen müssen demnach monomolekulare oder pseudomonomolekulare Reaktionen sein.

Für die Reaktionen erster Ordnung gilt die Konzentration-Zeit-Funktion

$$\log c_t = - \frac{k}{2,303} \cdot t + \log c_0 \quad (I)$$

In dieser Gleichung kann die Anfangskonzentration c_0 der untersuchten Organoquecksilberverbindung durch die Endextinktion E_E des gebildeten $[\text{HgJ}_4]^{2-}$ bei der Wellenlänge 323 nm nach vollständigem Umsatz ausgedrückt werden, während die zur Zeit t noch vorliegende Konzentration c_t an unersetzter Organoquecksilberverbindung der Differenz $E_E - E_t$ entspricht, also dem Unterschied zwischen der Endextinktion E_E und der zur Zeit t gemessenen Extinktion E_t .

Für die Gleichung I ergibt sich dann

$$\log (E_E - E_t) = - \frac{k}{2,303} \cdot t + \log E_E \quad (\text{II})$$

Aus Gleichung II ergibt sich weiterhin die Geschwindigkeitskonstante k

$$k = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{E_E}{E_E - E_t} \quad (\text{III})$$

Sie kann als Maß für die Beständigkeit der Organoquecksilberverbindungen dienen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 a. und 7 b. wiedergegeben.

Tabelle 7 a.: Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für die Desoxymercurierung der Quecksilberdiuretica

Versuchsanordnung: vgl. S. 73

Reaktionstemperatur: 20° C

Präparat	Reaktions- geschwin- digkeits- konstante k min ⁻¹	Endextinktion E _E	
		gemessen	berechnet
Mersalyl	0,0130	0,735	0,723
Salyrgan ^R	0,0127	0,735	0,714
Merallurid	0,0125	0,760	0,735
Mercaptomerin	0,0163	0,725	0,701
Mercurophylline	0,0207	0,745	0,723

Tabelle 7 b.: Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für die
Protodemercurierung der schwer spaltbaren
Organoquecksilberjodide

Versuchsanordnung: vgl. S. 74

Endextinktion E_E , theoret. Wert der Vorlage: 0,73

Präparat	Reaktions- geschwin- digkeits- konstante k min^{-1}	Endextinktion E_E berechnet	Reaktions- temperatur $^{\circ}\text{C}$
p-Jodomercuri- benzoesäure	0,0027	0,529	80
Äthylqueck- silberjodid	0,0036	0,663	80
Phenylqueck- silberjodid	0,0069	0,560	80
Jodomercuri- salicylsäure	0,0029	0,420	20

Tabelle 7 a. enthält die Organoquecksilberdiuretica und zeigt, daß die Desoximercurierungsgeschwindigkeiten aller fünf Verbindungen von gleicher Größenordnung sind. Insbesondere weisen Merallurid, Mersalyl und Salyrgan praktisch identische Zersetzungsgeschwindigkeiten auf, während Mercaptomerin und Mercurophylline etwas schneller zu zerfallen scheinen.

In Tabelle 7 b. sind die Geschwindigkeitskonstanten der übrigen Organoquecksilberverbindungen aufgeführt, die nicht als Diuretica angewandt werden. Hier ist bei 20°C nur die Geschwindigkeitskonstante des Quecksilbersalicylats bestimmbar. Die übrigen Verbindungen (Phenylquecksilberniträt,

Äthylquecksilberacetat und die p-Chloromercuribenzoessäure) zerfallen so langsam, daß die Untersuchung nur bei erhöhter Temperatur möglich ist. Sie erfolgt deshalb bei 80°C. Die Ergebnisse sind in Spalte 1 der Tabelle 7 b. aufgeführt.

Um einen Vergleich mit den bei 20°C untersuchten Verbindungen zu ermöglichen, wurde bei der Untersuchung des Phenylquecksilbernitrats die Zerfallsgeschwindigkeitskonstante auf 20°C extrapoliert. Die Extrapolation erfolgte mit Hilfe der ARRHENIUS-Gleichung für die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten (vgl. S.74). Dabei ergab sich die Geschwindigkeitskonstante $k_{20^{\circ}} = 5 \cdot 10^{-6} \text{ (min}^{-1}\text{)}$. Die Phenylquecksilberverbindungen werden also etwa 2500 mal langsamer gespalten als die Organoquecksilberdiuretica. Auch für die übrigen schwer spaltbaren Organoquecksilberverbindungen (Äthylquecksilberacetat und p-Chloromercuribenzoessäure) dürfen ähnliche Geschwindigkeitskonstanten zu erwarten sein.

Die Endextinktionen bei den leicht spaltbaren Quecksilberdiuretica werden durch Messung direkt bestimmt. Sie betragen, wie Tabelle 7 a. zeigt, im Mittel $E_E = 0,740 \pm 0,013$ und stimmen mit der theoretisch aus den Quecksilbervorlagen er-rechenbaren Endextinktion $E_{\text{theo.}} = 0,730$ (vgl. S.49) gut überein.

Bei den schwer spaltbaren Organoquecksilberverbindungen ist die direkte Messung der Endextinktionen durch Nebenreaktionen (Bildung geringer Mengen elementaren Jods durch Autoxidation) infolge der langen Versuchsdauer und der hohen Reaktionstemperatur beeinträchtigt. Deshalb ist hier der theoretische Endextinktionswert $E_{\text{theo.}} = 0,730$ eingesetzt, der sich rechnerisch aus dem mittels Dithizonextraktion (vgl. Abschnitt III, S. 14 ff) bestimmten Organoquecksilbergehalt der Vorlage ergibt. Wenn man versucht, die Endextinktionen der schwer spaltbaren Organoquecksilberverbindungen durch Ausgleichsrechnung zu ermitteln, so ergeben sich, wie Tabelle 7 b.

zeigt, erheblich abweichende Werte. Die Abweichungen finden eine Erklärung, wenn man berücksichtigt, daß die Kurven nur in begrenzten Abschnitten einem Reaktionsverlauf erster Ordnung entsprechen. Dies tritt besonders deutlich beim Quecksilbersalicylat in Erscheinung.

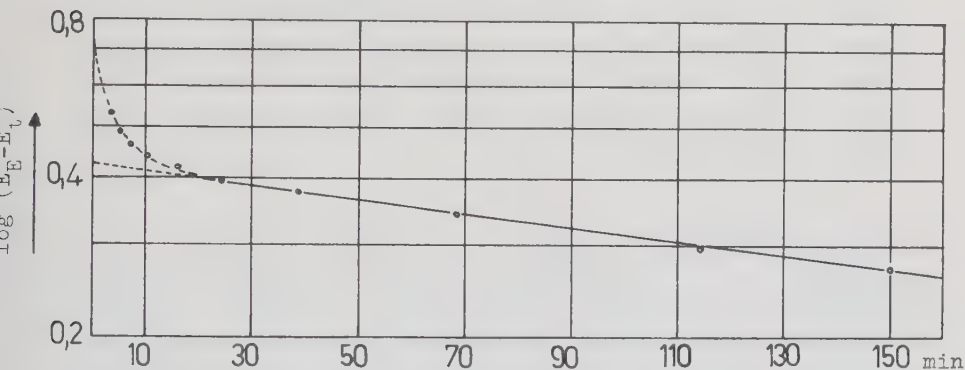


Abb. 5. a: Protodemercurierung der Jodomercurisalicylsäure

Versuchsordnung: vgl. S.73

Reaktionstemperatur: 20°C

Wie Abbildung 5.a erkennen läßt, ist zu Beginn der Reaktion (zwischen der 3. und der 16. Minute) die Kurve stark gekrümmt und geht erst im weiteren Verlauf in die zu erwartende Gerade über. Wenn man den Kurvenanfang auf den Reaktionsbeginn extrapoliert (gestrichelter Kurventeil), so ergibt sich der Extinktionswert $E = 0,730$. Dieser auffällige Kurvenverlauf ist erklärbar, wenn man berücksichtigt, daß Quecksilbersalicylat aus verschiedenen Isomeren besteht (nach E. RUPP und H. GERSCH (18) besteht Quecksilbersalicylat aus einem Gemisch wechselnder Mengen der Verbindungen mit Quecksilber in o- und p-Stellung zur Hydroxylgruppe).

Offenbar verlaufen die Spaltungen dieser Isomeren mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, von denen die eine, dem geradlinigen Kurventeil entsprechende, gut meßbar ist, während die andere, die dem Anfangsteil der Kurve entspricht, so groß ist, daß sie nicht genau erfaßt werden kann. Extrapoliert man den geradlinigen Kurventeil auf die Reaktionszeit 0, so schneidet sie die Ordinate bei dem Wert $E = 0,43$, d.h. die langsam zerfallende Komponente liegt in der Substanz nur zu einem Bruchteil von $\frac{0,43}{0,73} \cdot 100 = 58 \%$, während die schnell spaltbare Komponente etwa 42 % ausmacht.

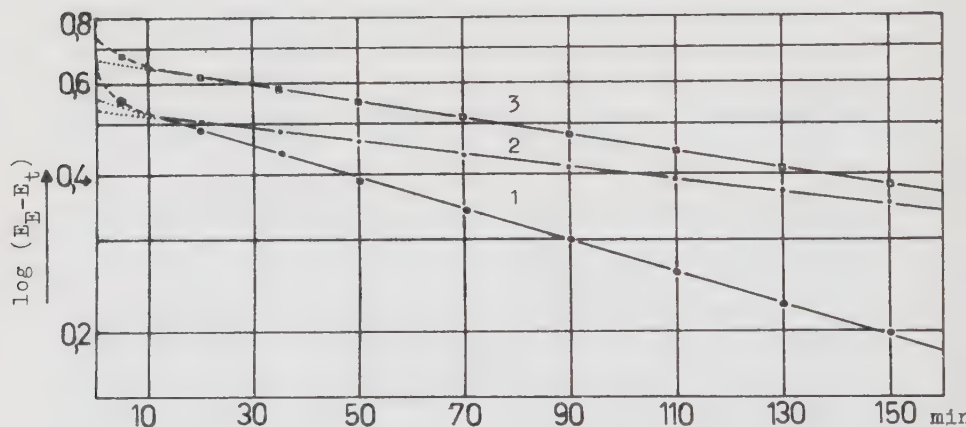


Abb. 5. b: Protodemercurierung der schwer spaltbaren
 Organoquecksilberjodide
 Versuchsanordnung: vgl. S. 74
 Reaktionstemperatur: 80°C

- Phenylquecksilberjodid (1)
- p-Jodomercuribenzoessäure (2)
- Äthylquecksilberjodid (3)

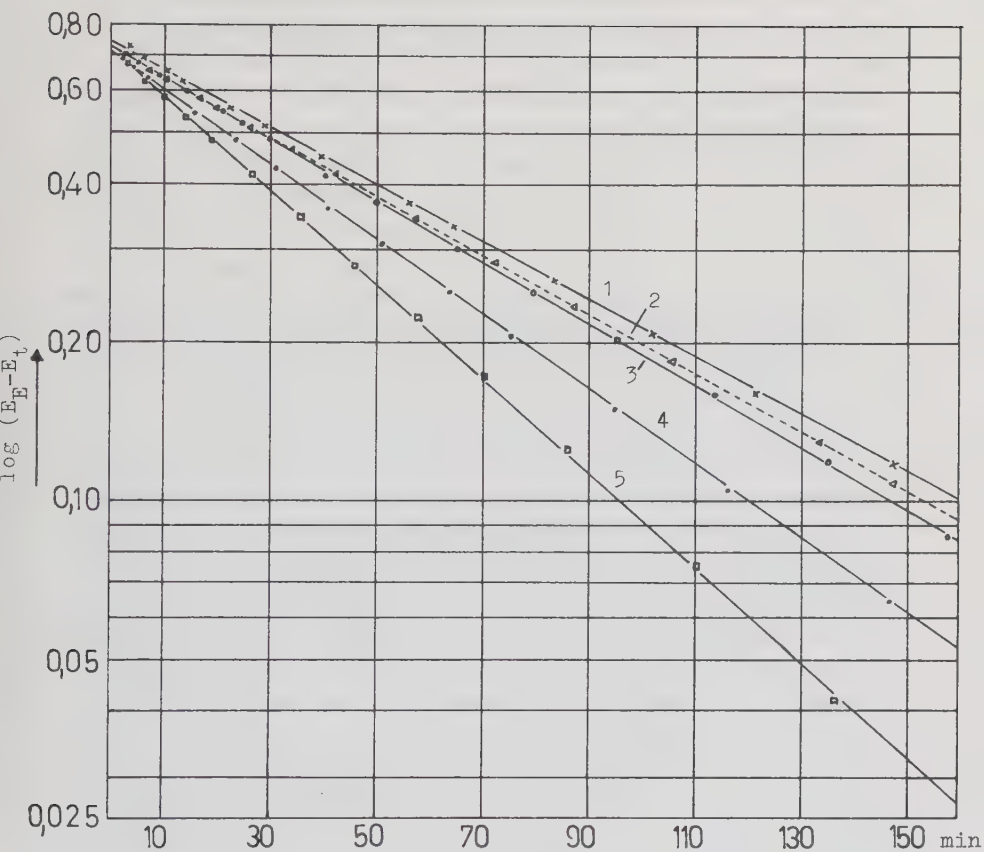


Abb. 5. c: Desoxidemercurierung der Organoquecksilberdiuretica

Versuchsanordnung: vgl. S. 73

Reaktionstemperatur: 20°C

- × Merallurid (1)
- △ Salyrgan^R (2)
- Mersalyl (3)
- Mercaptomerin (4)
- ◻ Mercurophylline (5)

Bei den anderen schwer spaltbaren Organoquecksilberverbindungen liegen die Verhältnisse ähnlich. Allerdings tritt hier der gekrümmte Anfangskurventeil nicht mehr deutlich in Erscheinung. Doch läßt sich aus den niedrigen errechneten Extinktionsendwerten auch hier ein gleichartiger Schluß ziehen, eine Folgerung, die auch durch die deutlich erhöhten Extinktionswerte bei der Reaktionsdauer von 5 Minuten bestätigt wird. Offenbar sind auch diese Produkte chemisch nicht einheitlich. Sie bestehen zwar zur Hauptsache aus den durch die geradlinigen Kurventeile veranschaulichten schwer spaltbaren Verbindungen neben geringen Mengen leichter spaltbarer Begleitprodukte. Bei Extrapolation der geradlinigen Kurventeile auf die Reaktionszeit 0 ergibt sich für p-Mercuribenzoessäure ein Gehalt von etwa 73 %, für Phenylquecksilbernitrat ein Gehalt von etwa 77 % und für Äthylquecksilberacetat ein Gehalt von etwa 91 % an schwer spaltbarer Komponente. Diese Beobachtungen stehen mit den Befunden von J. SCHUPHAN und F. GEIKE (19), die dünnschichtchromatographisch mittels eines Urease-Hemmtestes verschiedene organoquecksilberhaltige Saatbeizmittel untersuchten, in Einklang. Danach soll Phenylquecksilberacetat aus mindestens drei verschieden wirksamen und sich dünnschichtchromatographisch unterschiedlich verhaltenen Komponenten bestehen.

Zusammenfassend haben die Untersuchungen ergeben, daß die zur Gruppe der Quecksilberdiuretica gehörenden Verbindungen wesentlich leichter spaltbar sind als die nicht als Diuretica verwendeten Produkte. In den Quecksilberdiuretica liegen also erheblich weniger stabile Quecksilber-Kohlenstoff-Bindungen vor als in den weiteren untersuchten Verbindungen. Unter diesem Gesichtspunkt ist anzunehmen, daß der besonders von I.M. WEINER (22) verfochtenen Hypothese, die Wirkung der Quecksilberdiuretica beruhe auf einer Reaktion abgespaltener Quecksilberionen, gegenüber der Ansicht von R.H. KESSLER (12), die Wirkung gehe vom Gesamtmolekül aus, der Vorzug zu geben ist.

VII. Nachweis von Quecksilber(II)-Ionen in quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln

Obwohl Organoquecksilberverbindungen schon seit langem als Konservierungsmittel Verwendung finden, gibt es bisher kein einfaches und empfindliches Verfahren, Verunreinigungen durch Quecksilber(II)-Ionen sicher nachzuweisen und quantitativ zu erfassen.

Die gültigen Pharmakopöen verwenden allgemein Natriumsulfid zum Nachweis von Quecksilber(II)-Ionen. Dabei entsteht schwarzes Quecksilbersulfid, während Organoquecksilberverbindungen weiße Niederschläge geben, soweit sie überhaupt durch Natriumsulfid gefällt werden. Bei Verunreinigung der Organoquecksilberverbindungen durch geringe Hg^{2+} -Mengen (etwa 1%) wird die Sulfidprobe unsicher, da dann neben den weißen Fällungen der Organoquecksilberverbindungen, das aus Hg^{2+} gebildete HgS nicht mehr mit Sicherheit erkennbar ist. Insbesondere sind aber die in den neueren Pharmakopöen verwendeten Grenztteste mit Trübungs- und Farbvergleichen bei diesem Verfahren nicht durchführbar. Die Dithizonreaktion bietet in Verbindung mit dem Reversionsverfahren bei den Konservierungsmitteln demgegenüber die Möglichkeit, anorganisch und organisch gebundenes Quecksilber zu trennen, nebeneinander nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen, wie schon auf S.29 erwähnt wurde.

1. Nachweis geringer Mengen Quecksilber(II)-Ionen als Quecksilber(II)-bis(dithizonat) in quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln

Für den Nachweis anorganischen Quecksilbers in Organoquecksilberverbindungen, die als Konservierungsmittel verwendet werden, stehen zwei Verfahrensweisen zur Verfügung.

a) Dithizonat-Reversionsverfahren

Bei diesem Verfahren, das für die untersuchten Organoquecksilberverbindungen allgemein anwendbar ist, sofern der organische Rest keine Carboxyl-Gruppen enthält, werden die Organoquecksilberverbindungen und die Quecksilber(II)-Ionen zunächst durch Behandeln mit chloroformiger Dithizonlösung extrahiert. Die abgetrennte Chloroformschicht wird dann mit

saurer Kaliumjodidlösung (Reversionslösung) behandelt. Dabei gehen die Quecksilber(II)-Ionen als Tetrajodomercurat(II) in die wässrige Phase über, während die Jodidkomplexe der Organoquecksilberverbindungen in der organischen Phase verbleiben. Puffert man nun die wässrige Phase auf pH 7 bis 8 ab, so läßt sich das anorganisch gebundene Quecksilber durch Schütteln mit weiterer chloroformiger Dithizonlösung als Quecksilber(II)-bis(dithizonat) wieder extrahieren. Wenn man aus dieser Extraktionslösung das überschüssige Dithizon mit verdünnter Lauge als Alkalidithizonat abtrennt, bleibt das aus den Quecksilber(II)-Ionen entstandene Quecksilber(II)-bis(dithizonat) in der Chloroformphase und ist an seiner Gelbfärbung erkennbar.

Für diesen Nachweis hat sich folgende Arbeitsweise bewährt:

10,0 ml Untersuchungslösung, die bis zu 5,0 mg Organoquecksilberkonservierungsmittel enthalten können, werden im Scheidetrichter mit Citrat-Phosphat-Pufferlösung pH 6 versetzt und portionsweise mit je 5,0 ml 10^{-5} M-Dithizonlösung geschüttelt, bis sich die organische Phase grünlich färbt. Die abgetrennte Chloroformphase wird mit einer Mischung von 1,0 ml 1 N-Schwefelsäure und 10,0 ml Kaliumjodidlösung 6 % geschüttelt. Nach Abtrennung wird die saure Kaliumjodidlösung filtriert, mit 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge neutralisiert und mit 5,0 ml 0,5 M-Natriummonohydrogenphosphatlösung auf pH 7 - 8 gebracht. Man setzt dann 20,0 ml $4 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizonlösung und falls nötig, unter kräftigem Schütteln tropfenweise 10^{-3} M-Dithizonlösung zu, bis sich die organische Phase grünlich färbt. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und mit 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge geschüttelt. Färbt sie sich dabei gelborange, so enthält das Untersuchungsmaterial Quecksilber(II)-Ionen.

Die Gelbfärbung der Chloroformlösung läßt sich auch photometrisch auswerten, wenn man die Lösung zur Beseitigung eventuell freien Jods, das durch Autoxidation aus Jodid entstanden sein kann, mit wenig verdünnter Alkalidisulfitlösung behandelt.

Für die sichere Erfassung von Spuren anorganisch gebundenen Quecksilbers ist die Pufferung der wässrigen Lösung auf pH 7 - 8 während der Rückführung des Quecksilbers aus dem Tetrajodomercurat(II) in Quecksilber(II)-bis(dithizonat) wesentlich. Dieser Übergang unterliegt einem pH-abhängigen Gleichgewicht.

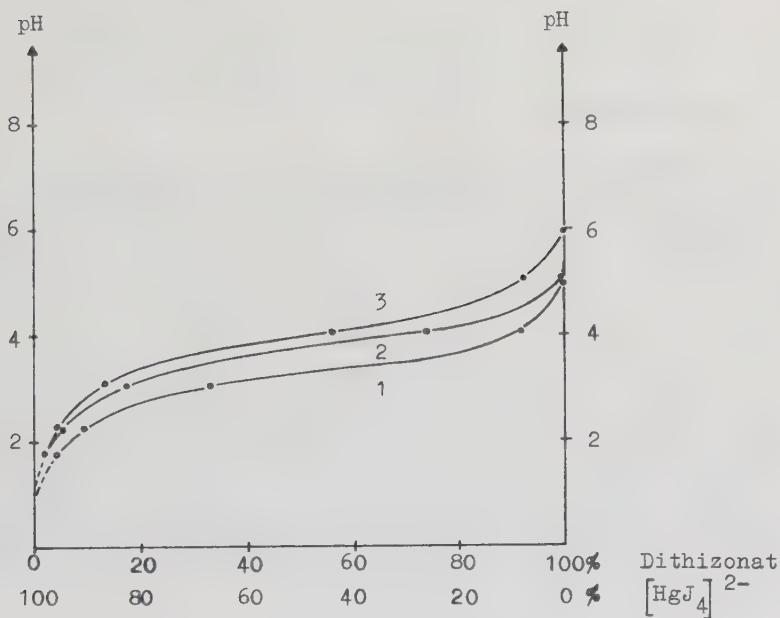


Abb. 6: pH-Abhängigkeit der Dithizonextraktion von Quecksilber(II)-Ionen aus jodidhaltiger Lösung

Versuchsanordnung: vgl. S. 76

Konzentrationen: $0,8 \mu\text{Mol Hg}^{++}$, $1,0 \text{ mMol KJ}$

1. Dithizon-Lösung I ($5,85 \mu\text{Mol Dithizon}$)

2. Dithizon-Lösung II ($3,2 \mu\text{Mol Dithizon}$)

3. Dithizon-Lösung III ($1,95 \mu\text{Mol Dithizon}$)

Wie Abbildung 6 zeigt, wird Quecksilber(II)-bis(dithizonat) unter den angegebenen Versuchsbedingungen durch Kaliumjodid nur bis $\text{pH} < 2$ vollständig zu Tetrajodomercurat revertiert, während Tetrajodomercurat mit Dithizon bei $\text{pH} > 6,5$ vollständig in Quecksilber(II)-bis(dithizonat) übergeht. Im Bereich $\text{pH } 2 - 6,5$ existieren gemäß Kurven 1, 2 und 3, wie Abbildung 6

zeigt, beide Komponenten in wechselnden Mengen nebeneinander.

b) Jodidverfahren

Das Jodidverfahren ist für Äthylquecksilberverbindungen (Cialit, Thiocid, Thiomersal) und für Phenylquecksilberverbindungen anwendbar. Es stellt im Vergleich zum Dithizonat-Reversionsverfahren eine Vereinfachung dar.

Versetzt man schwefelsaure Lösungen dieser Verbindungen mit überschüssigem Jodid und schüttelt sie dann mit Chloroform aus, so läßt sich organisch gebundenes Quecksilber vollkommen in die organische Phase überführen, während etwa anwesende Quecksilber(II)-Ionen als Tetrajodomercurat(II)-Ionen in der wässrigen Phase verbleiben, puffert man die abgetrennte wässrige Phase auf pH 7 - 8 ab, so läßt sich das Tetrajodomercurat(II) wie bei Verfahren a) als Quecksilber(II)-bis(dithizonat) extrahieren und nachweisen.

Hierfür hat sich folgende Arbeitsanweisung bewährt:

7,0 ml Untersuchungslösung, die bis zu 5,0 mg Organoquecksilberverbindung enthalten kann, wird mit 1,0 ml 1 N-Schwefelsäure und 2,0 ml Kaliumjodidlösung 10 % versetzt und 2mal mit je 30,0 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen werden abgetrennt und verworfen. Die wässrige Lösung wird filtriert, mit 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge neutralisiert und mit 5,0 ml 0,5 M-Natriummonohydrogenphosphat-Lösung auf pH 7 - 8 gebracht. Man setzt 20,0 ml $4 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizonlösung und falls nötig, unter kräftigem Schütteln tropfenweise 10^{-3} M-Dithizonlösung zu, bis sich die organische Phase grünlich färbt. Die Chloroformschicht wird abgetrennt und 2mal mit je 10,0 ml 1 N-Natronlauge geschüttelt. Färbt sie sich dabei gelborange, so enthält das Untersuchungsmaterial Quecksilber(II)-Ionen.

2. Spektralphotometrische Bestimmung der quecksilberhaltigen Diuretica und von geringen Mengen Quecksilber(II)-Ionen in quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln als Tetrajodomercurat bei 323 nm

A.J. PAPPAS und H.B. POWELL (17) haben gefunden, daß Quecksilber(II)-Ionen sich in 1 M-Jodidlösung bei der Wellenlänge 323 nm spektralphotometrisch bestimmen lassen, wenn die Reaktion der Lösung mittels eines Puffers auf pH 5 - 9 eingestellt ist. In saurerer Lösung wird die Bestimmung durch Oxidation von Jodid zu Jod gestört, das in der Form von J_3^- -Ionen im Wellenlängenbereich von 350 nm ein sehr starkes Absorptionsvermögen aufweist.

Die Untersuchungen dieser Arbeit haben gezeigt, daß die photometrische Bestimmung des Quecksilbers als Tetrajodomercurat durch Messung der Extinktion bei 323 nm auch im sauren Medium (pH 2-4) möglich ist, wenn bestimmte Versuchsbedingungen eingehalten werden. Die Methode kann auch für die Bestimmung geringer Mengen Quecksilber(II)-Ionen in Organoquecksilberverbindungen nutzbar gemacht werden.

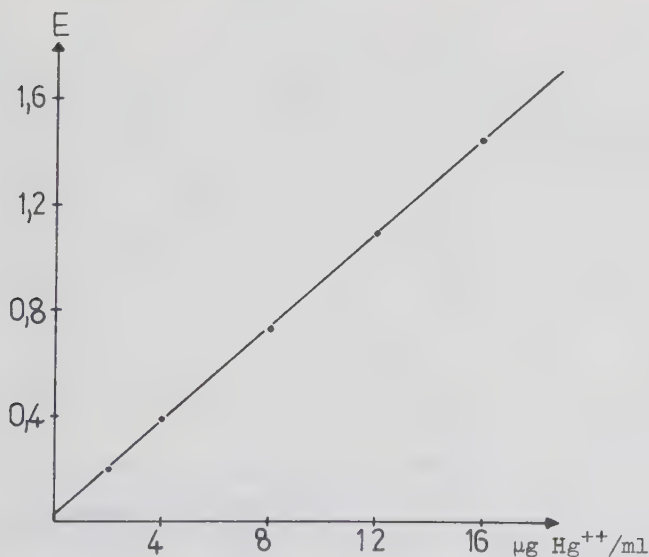


Abb. 7: Eichkurve der Extinktionen von $[HgJ_4]^{2-}$ in 0,1 N-Schwefelsäure

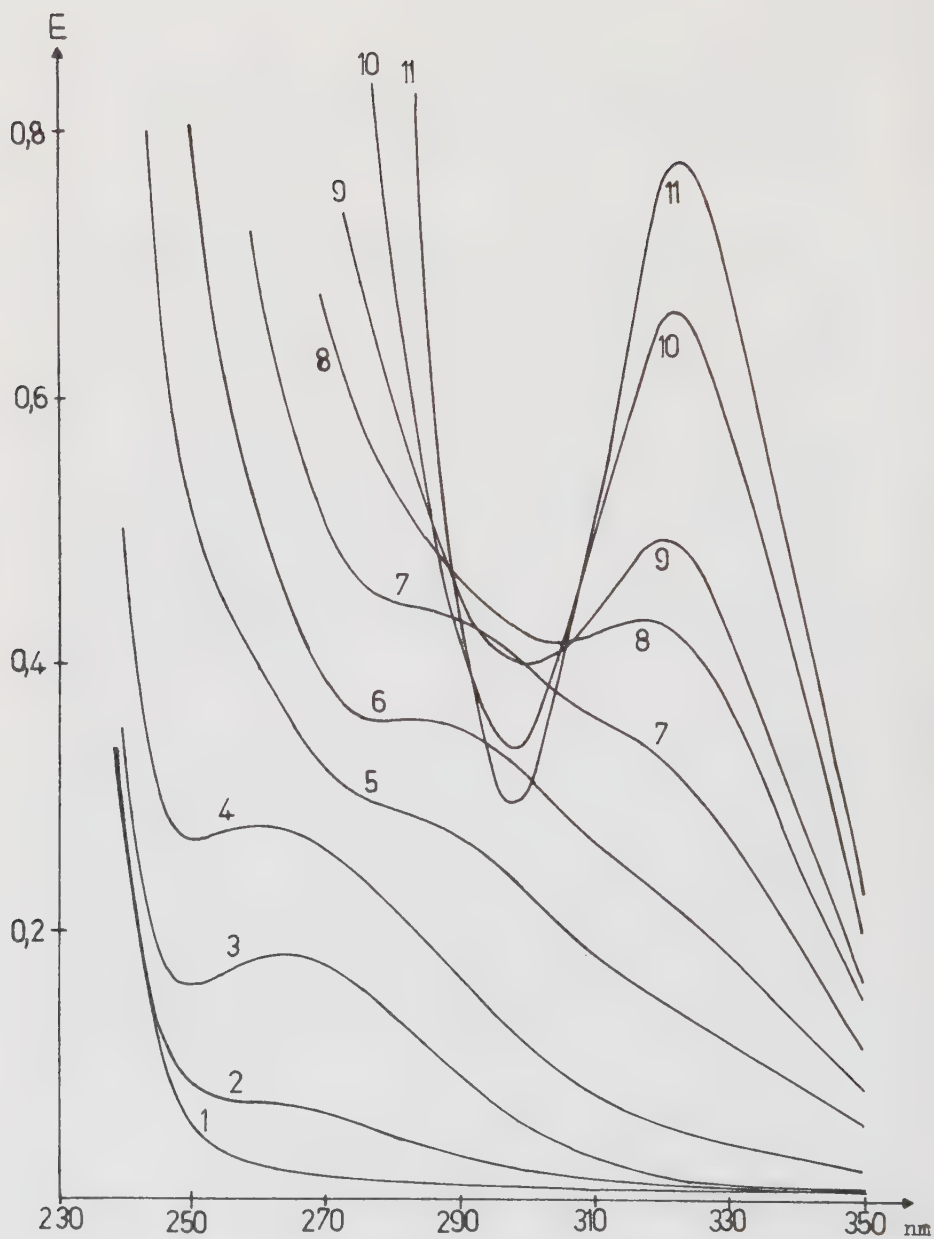


Abb. 8: Absorptionsspektren von HgJ_2 , $[\text{HgJ}_3]^-$ und $[\text{HgJ}_4]^{2-}$
(Legende vgl. S.49)

Zu Abbildung 8:

Vorlage: je 0,4 μMol

Spektrum Nr.	Jodid.Konz. μMol	Molverhältnis $\text{J}^-/\text{Hg}^{2+}$	(Blindwert der Lsg.)
1	-	-	
2	0,2	0,5:1	
3	0,6	1,5:1	
4	1,0	2,5:1	
5	2,0	5:1	
6	4,0	10:1	
7	10,0	25:1	
8	20,0	50:1	
9	40,0	100:1	
10	200,0	500:1	
11	4000,0	10000:1	

Wie Abbildung 8 (vgl. S. 48) zeigt, tritt das Absorptionsmaximum des Tetrajodomercurats erst bei einem 50-fachen Jodidüberschuß merklich in Erscheinung und verstärkt sich mit zunehmender Jodidkonzentration. Da man aber in stark sauren Lösungen ($\text{pH} < 4$) bei gleichzeitig großem Jodidüberschuß keine konstant bleibenden Extinktionswerte erhält, sollte die Jodidkonzentration der Meßlösung nicht zu hoch gewählt werden. Als günstig hat sich die Durchführung der Reaktion in 0,1 N-Schwefelsäure mit einem Zusatz von 0,83 % Kaliumjodid (entsprechend 50 $\mu\text{Mol KJ/ml}$) erwiesen. Wie Abbildung 7 zeigt, lassen sich dann 2- bis 20 Hg^{2+}/ml quantitativ bestimmen.

a) Bestimmung der quecksilberhaltigen Diuretica

Wie schon auf S. 33 erwähnt, werden die Diuretica (Mersalyl, Merallurid, Mercurphylline, Mercaptomerin) in kaliumjodidhaltiger 0,1 N-Schwefelsäure sehr schnell und vollständig demercuriert. Dadurch ergibt sich ein sehr einfaches Verfahren zur photometrischen Bestimmung dieser Organoquecksilber-

verbindungen. Nach Zusatz der Säure und der Jodidlösung zur Untersuchungslösung braucht man nur die Extinktion bei 323 nm zu messen.

Folgende Arbeitsvorschrift hat sich zweckmäßig erwiesen:

Ein etwa 0,4 μMol Organoquecksilberdiuretica entsprechendes Volumen an Untersuchungslösung wird genau gemessen und nach Zusatz von 1,0 ml 1 N-Schwefelsäure und 5,0 ml 0,1 M-Kaliumjodidlösung mit Wasser auf 10,00 ml verdünnt. Man mißt die Extinktion dieser Lösung in der Schichtdicke von 1,000 cm bei 323 nm gegen 0,1 N-Schwefelsäure. Die Auswertung der gemessenen Extinktionswerte erfolgt mittels der Eichkurve des Tetrajodomercurats.

b) Bestimmung geringer Mengen Quecksilber(II)-Ionen in quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln durch Messung der Tetrajodomercurat-Extinktion

Die quantitative Bestimmung geringer Mengen Quecksilber(II)-Ionen in Organoquecksilberverbindungen, die als Konservierungsmittel Verwendung finden, ist in Anlehnung an den auf S. 46 beschriebenen qualitativen Nachweis von geringen Mengen anorganisch gebundenem Quecksilber möglich, wenn man die kaliumjodidhaltige, schwefelsaure Untersuchungslösung durch Ausschütteln mit Chloroform von der Organoquecksilberverbindung befreit, und die Extinktion der wässrigen Lösung bei 323 nm mißt.

Cialit bedarf jedoch einer gesonderten Behandlung mit Dithizon, da die bei der Umsetzung mit schwefelsaurer Kaliumjodidlösung freiwerdende 2-Mercapto-benzoxazol-5-carbonsäure bei 323 nm stark absorbiert und sich durch Ausschütteln mit Chloroform nicht vollständig vom Tetrajodomercurat abtrennen läßt.

1. Arbeitsweise für Äthylquecksilberchlorid, Thiomersal Thiocid und die Phenylquecksilberverbindung

Ein etwa 20,0 μMol organisch gebundenes Quecksilber entsprechendes Volumen Untersuchungslösung, genau gemessen, wird nach Zusatz von 5,0 ml Wasser, 2,5 ml 1 N-Schwefelsäure und 5,0 ml 0,2 M-Kaliumjodid-Lösung mit Wasser auf 25,00 ml verdünnt. Man schüttelt 2mal mit je 30,0 ml Chloroform aus, zentrifugiert die abgetrennte, wässrige Lösung 3 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min und mißt die Extinktion in 1,000 cm Schichtdicke bei 323 nm gegen 0,1 N-Schwefelsäure, die mit Chloroform gesättigt und in gleicher Weise wie oben zentrifugiert ist.

2. Arbeitsweise für Cialit

Ein etwa 20,0 μMol Cialit entsprechendes Volumen Untersuchungslösung, genau gemessen, wird nach Zusatz von 10,0 ml Pufferlösung pH 6 portionsweise mit je 5,0 ml 10^{-3} M-Dithionlösung kräftig geschüttelt, bis sich die organische Phase grünlich färbt. Man schüttelt die abgetrennte Chloroformschicht 2 Minuten lang kräftig mit einer Mischung von 17,5 ml Wasser, 2,5 ml 1 N-Schwefelsäure und 5,0 ml 0,2 M-Kaliumjodid-Lösung. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit 30,0 ml Chloroform gewaschen und wie in Abschnitt 1 beschrieben, 3 Minuten lang zentrifugiert und gegen 0,1 N-Schwefelsäure, die mit Chloroform gesättigt ist, spektrophotometrisch gemessen.

Die Brauchbarkeit dieser Variante wurde durch Bestimmung des anorganischen Quecksilbers in Thiomersal nach beiden Methoden überprüft. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung der gefundenen Werte.

3. Auswertung

Die Auswertung erfolgt mittels der in Abbildung 9 (vgl. S.52) wiedergegebenen Eichkurve, die mit Quecksilber(II)-chlorid als Eichsubstanz erstellt ist.

Für Äthylquecksilberchlorid und Thiomersal ergeben sich gut reproduzierbare Werte. Bei Thiocid, Cialit und den Phenylquecksilberverbindungen treten aber bei dieser Verfahrenswei-

se Abweichungen auf, die es erforderlich machen, die Bestimmung mit Hilfe eines inneren Standards durchzuführen.

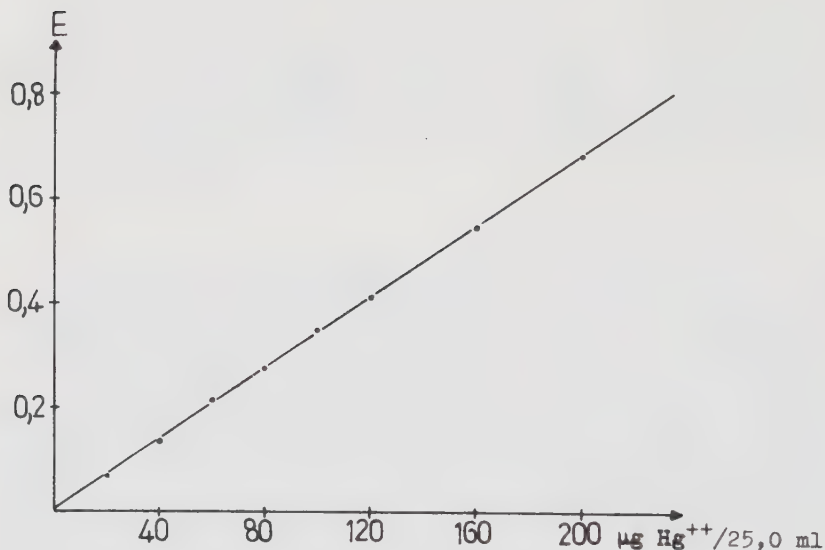


Abb. 9: Eichkurve der Extinktionen von $[\text{HgJ}_4]^{2-}$ zur Bestimmung von anorganischem Quecksilber in Thiomersal und Äthylquecksilberchlorid

Versuchsanordnung: vgl. S. 51, 1.

Bei der Bestimmung mittels eines inneren Standards sind drei Bestimmungen durchzuführen:

Eine Bestimmung erfolgt ohne Standardzusatz und zwei Bestimmungen werden unter Zusatz von $54,3 \mu\text{g}$ Quecksilber(II)-chlorid (entsprechend $40 \mu\text{g Hg}^{2+}$) bzw. $108,6 \mu\text{g}$

Quecksilber(II)-chlorid (entsprechend $80 \mu\text{g Hg}^{2+}$) als inneren Standard nach obigem Arbeitsverfahren durchgeführt. Die gemessenen Extinktionen trägt man gemäß Abbildung 10 gegen die Mengen des zugesetzten Standards auf und verbindet die Punkte durch eine Gerade.

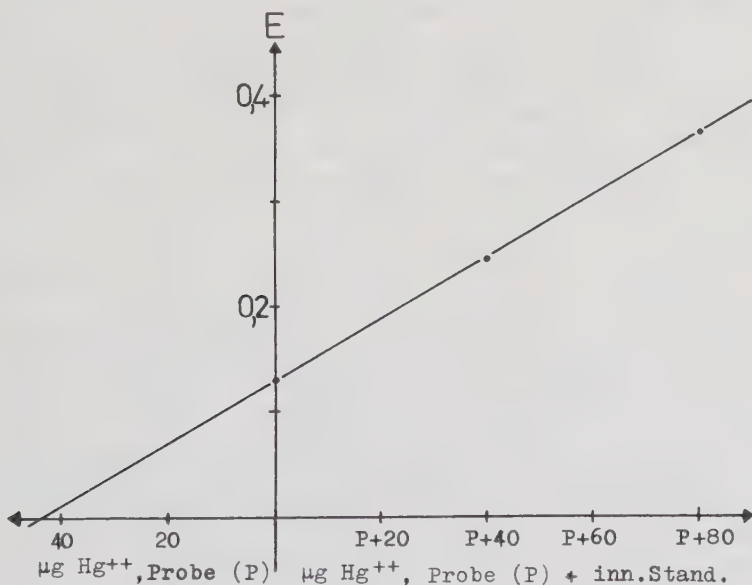


Abb. 10: Spektralphotometrische Bestimmung von anorganischem Quecksilber als $[\text{HgJ}_4]^{2-}$ in Organoquecksilberverbindungen mittels eines inneren Standards

Aus dem Schnittpunkt der Geraden mit dem negativen Ast der Abszisse ergibt sich der Quecksilber(II)-Gehalt in der vorgelegten Untersuchungslösung.

In den mittels inneren Standards untersuchten Organoquecksilberverbindungen wurden die in Tabelle 8 (vgl. S. 54) wiedergegebenen Gehalte an Quecksilber(II)-Ionen gefunden.

Tabelle 8: Bestimmung von anorganischem Quecksilber
in Organoquecksilberverbindungen

Versuchsordnung: vgl. S.52/53

(Meßwerte der Einzelbest.: vgl. Anhang, Tabelle: 44-49)

Verbindung	Vorlage 20 µMol entspr. mg	anorg. Quecksilber, gefunden		
		mg	%	Mittelwert %
Cialit	8,5	0,011 0,014 0,012	0,13 0,17 0,14	0,15
Thiocid	8,4	0,033 0,032 0,033	0,39 0,38 0,39	0,39
Thiomersal Probe a	8,1	0,046 0,046 0,047	0,57 0,57 0,58	0,57
Thiomersal Probe b	8,1	0,051 0,050 0,051	0,63 0,62 0,63	0,63
Phenylqueck- silbernitrat	6,35	0,043 0,042 0,044	0,68 0,66 0,7	0,68
Äthylqueck- silberchlorid	5,3	0,045 0,047 0,044	0,85 0,89 0,83	0,86

C. Experimenteller Teil

I. Untersuchungsmaterial

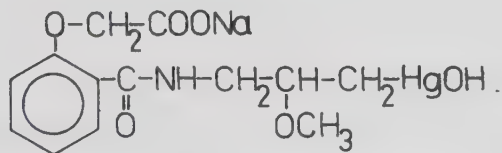
Die verwendeten Organoquecksilberverbindungen entsprachen, soweit sie offizinell sind, den Anforderungen der Pharmacopöen. Die übrigen von den Herstellern zur Verfügung gestellten Präparate (Qualit, Thiocid) wurden durch UV-Spektren charakterisiert und in Anlehnung an die Prüfungsvorschriften für Thiomersal auf Reinheit geprüft. Die Untersuchungen erstreckten sich auf folgende, arzneilich verwendeten Organoquecksilberverbindungen:

Substanzen:

1) Mersalyl (Salyrgan^R)

o- (3-Hydroxymercuri-2-methoxy-propyl)-carbamoyl -
phenoxyessigsäure, Natrium-Salz

Brit.Pharm.1968; Pharm.Nord.1963; Pharm.Ital.1965;
Österr.Arzneibuch 9; Pharm.Nederl.1966; Pharm.Helv.VI



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{HgNNaO}_6$

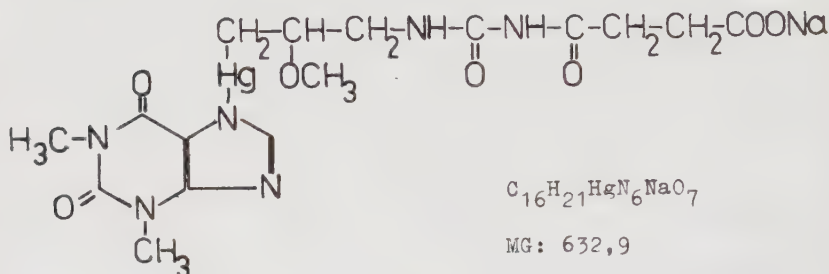
MG: 505,9

Für die Überlassung von Untersuchungsmaterialien bin ich folgenden Firmen und Instituten zu großem Dank verpflichtet: Chemische Fabrik Martredwitz AG (Substanz Nr. 5,10); Chem. pharmazeutisches Werk Promedica (Frankreich) (Substanz Nr. 4); Farbwerke Hoechst (Substanz Nr. 1); Asid Institut (Substanz Nr. 6,7); US Military Hospital Frankfurt (Substanz Nr. 2,3); Serva Feinbiochemika (Substanz Nr. 9); Zyma-Blaes AG (Substanz Nr. 11).

2) Merallurid (Mercuhydrin^R)

N- 3-(Theophyllinato-mercuri-2-methoxy-propyl)-carbamoyl -
bernsteinsäureamid, Natrium-Salz

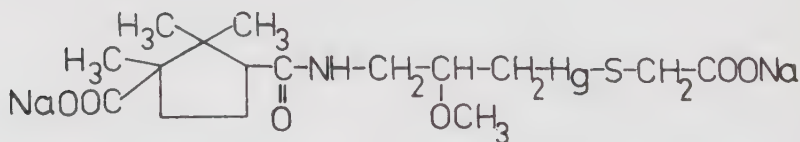
USP XVIII 1970; Ceskoslov.Lékopsis 1970; Extra Pharm.
Martindale XXVI 1972.



3) Mercaptomerin (Thiomerin^R)

N- 3-(Carboxy-methyl-thio-mercuri)-2-methoxy-propyl -
campheramidsäure, Dinatrium-Salz

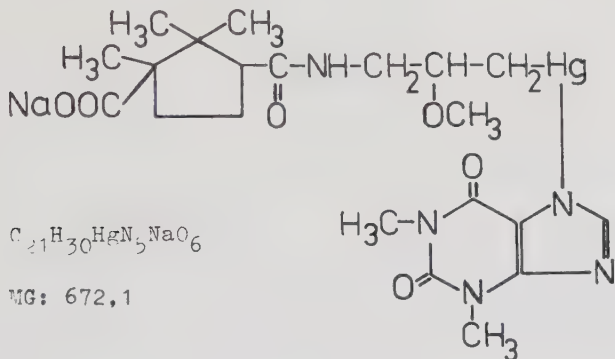
USP XVIII 1970; Extra Pharm. Martindale XXVI 1972.



4) Mercurophylline (Novurit^R)

N-(3-Theophyllinato-mercuri-2-methoxy-propyl)-
campheramidsäure, Natrium-Salz

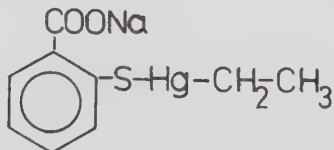
NF XII 1965; Extra Pharm. Martindale XXVI 1972;
US Dispensatory 26.Ed.1967.



5) Thiomersal (Merthiolate^R)

S-Äthylmercuri-thiosalicylsäure, Natrium-Salz

Brit.Pharm.1968; Pharm.Franc.VIII 1965; Pharm.Helv.VI;
DAB 7-DDR; Extra Pharm.Martindale XXVI 1972; NF XIII 1970.

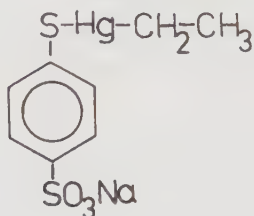


$C_6H_9HgNaO_2S$

MG: 404,9

6) Thiocid^R

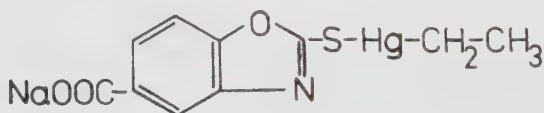
p-(Äthylmercurithio)-benzolsulfonsäure, Natrium-Salz



MG: 440,8

7) Cialit^R

2-(Äthylmercurithio)-benzoxazol-5-carbonsäure,
Natrium-Salz

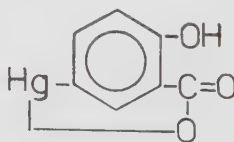
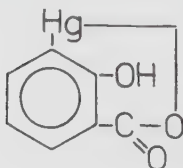


MG: 445,8

8) Quecksilbersalicylat

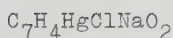
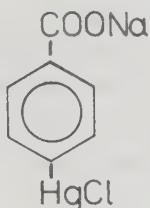
Anhydroverbindung der p- und o-Hydrocymercurisalicyl-
säure

Extra Pharm. Martindale XXVI 1972; DAB 6; US Dispensatory
25.Ed.1955; Pharm.Helv.V 1953.



MG: 336,6

9) p-Chloromercuribenzoessäure, Natrium-Salz



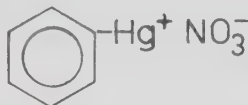
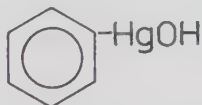
MG: 379,2

10) Phenylquecksilbernitrat

Äquimolekulares Gemisch von Phenylquecksilber(II)-nitrat und Phenylquecksilber(II)-hydroxid

Pharm.Helv.VI 1971; DAC; Ceskoslov.Lékopsis 1970;

Farm.Romana 1965; DAB 7-DDR.



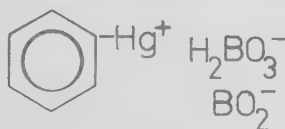
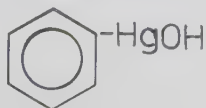
MG: 634,4

11) Phenylquecksilberborat (Merfen^R)

Annähernd äquimolekulare Verbindung von Phenylquecksilber(II)-hydroxid (294,7) mit Phenylquecksilber(II)-orthoborat (338,5) bzw. Phenylquecksilber(II)-metaborat (320,5) oder einem Gemisch der beiden Borate.

Pharm.Helv.VI 1971; DAC; Pharm.Nord.1963; Brit.Pharm.

Codex 1968; Brit.Pharm.1968; DAB 7-DDR; NF XIII 1970.



II. Lösungsmittel und Reagenzien

Als Lösungsmittel und Reagenzien für die spektral-photometrische Bestimmung der Organoquecksilberdithizonatkomplexe dienten durchweg reinste Produkte des Handels von p.A. Qualität.

Besondere Behandlungen erfuhren folgende Reagenzien:

1. Stickstoff

Geeignet ist komprimierter Stickstoff, der zur Entfernung von Sauerstoffresten durch alkalische Pyrogallollösung geleitet ist.

2. Wasser

Das zur Verfügung stehende entmineralisierte Wasser wurde nur bis zu einem Leitwert von $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ benutzt und vor der Verwendung mit chloroformiger Dithizonlösung geschüttelt und mit reinem Chloroform gewaschen.

3. Dithizon

Da Dithizonlösungen nicht stabil sind, wurden sie einer ständigen spektralphotometrischen Kontrolle unterworfen. In angemessen verdünnten Chloroformlösungen von Dithizon muß das Verhältnis der Extinktionen bei den Wellenlängen 605 nm und 445 nm zwischen 2,57:1 bis 2,60:1 liegen.

III. Glasgeräte

Die verwendeten Glasgeräte wurden zur erstmaligen Reinigung in üblicherweise gesäubert und mit halbkonzentrierter warmer Salpetersäure behandelt, mit etwas Wasser und anschließend mit 0,01 N-Ammoniaklösung

ausgespült. Man läßt die Gefäße mehrere Stunden mit einer konzentrierten Dithizon-Chloroform-Lösung stehen, spült mit etwas Chloroform und anschließend mit dithizongerechtem Wasser nach. Für die laufende Reinigung wurden die Glasgeräte nach dem Waschen mit chloroformiger Dithizonlösung geschüttelt und mit reinem Chloroform nachgespült (11).

IV. Versuchsanordnungen

1. Die Durchführung der spektrofotometrischen Messungen

Die Extinktionsmessungen wurden im Spektralphotometer PMQ II (Zeiss) und im selbstregistrierenden Spektralphotometer DB-GT (Beckman) mit digitaler, linearer Extinktionsanzeige durchgeführt.

2. Extraktive, colorimetrische Bestimmung des Molverhältnisses Organoquecksilberverbindung-Dithizon in den entstehenden Organoquecksilberdithizonat-Komplexen

Reagenzien

Organoquecksilber-Lösungen

0,2 mMol Organoquecksilberverbindung werden unter Zusatz von 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge bei Zimmertemperatur mit Wasser zu 100,0 ml gelöst. (Die Phenylquecksilberverbindungen werden wegen ihrer Schwerlöslichkeit in kochendem Wasser gelöst und nach dem Erkalten auf 100,0 ml aufgefüllt.) Diese Lösung wird mit Wasser nochmals im Verhältnis 1:10 verdünnt (entsprechend 0,2 μ Mol Organoquecksilberverbindung/ml).

Dithizonlösung

25,9 mg Dithizon (bezogen auf 99 %) werden mit reinstem Chloroform zu 50,0 ml gelöst. 3,0 ml dieser Lösung werden mit Chloroform auf 200,0 ml verdünnt (entsprechend 0,03 μMol Dithizon/ml). Die Dithizonlösungen werden täglich frisch bereitet.

Citrat-Phosphat-Pufferlösungen

a) Pufferlösung pH 4

62,0 ml 0,1 M-Citronensäurelösung werden mit 0,2 M-Dinatriumhydrogenphosphatlösung ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$) auf 100,0 ml ergänzt.

Der pH-Wert dieser Lösung wird mittels Glaselektrode gemessen und durch Zugabe weiterer Citronensäure-Lösung bzw. Dinatriumphosphat-Lösung auf pH 4 eingestellt.

b) Pufferlösung pH 6

37,4 ml 0,1 M-Citronensäure-Lösung werden mit 63,6 ml 0,2 M-Dinatriumphosphat-Lösung gemischt und die entstehende Pufferlösung, wie oben beschrieben, auf pH 6 eingestellt.

Versuchsanordnung

0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,28, 0,35 und 0,4 μMol entsprechende Volumina an Untersuchungslösung werden mit Pufferlösung pH 4 bzw. pH 6 für Thiomersal auf 10,0 ml verdünnt und mit je 10,0 ml Dithizonlösung (entsprechend 0,3 μMol Dithizon) drei Minuten lang geschüttelt. Die organischen Phasen werden abgetrennt und jeweils 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Von jeder Lösung mißt man in 1,000 cm Schichtdicke die Extinktionen im Maximum des freien Dithizons bei 605 nm ($E_{605 \text{ nm}}^{\text{U}}$) und in den Maxima der Organoquecksilberdithi-

zonate bei 475 nm bzw. 472 nm ($E_{475 \text{ nm}}^U$ bzw. $E_{472 \text{ nm}}^U$) (vgl. Tab.2, S.8) gegen Chloroform. Da bei 475 nm bzw. 472 nm neben den Extinktionen der Organoquecksilberdithizonat-Komplexe auch die Extinktion des nicht umgesetzten Dithizons mitgemessen wird, ist es notwendig, die gemessenen Extinktionen $E_{475 \text{ nm}}^U$ bzw. $E_{472 \text{ nm}}^U$ zu korrigieren. Um die wirklichen Extinktionen der Organoquecksilberdithizonat-Komplexe zu erhalten, müssen deshalb noch die Extinktionen der jeweils als Reagenz verwendeten Dithizonlösungen bei 605 nm und 475 nm bzw. 472 nm ($E_{605 \text{ nm}}^{\text{HDZ}}$, $E_{475 \text{ nm}}^{\text{HDZ}}$, $E_{472 \text{ nm}}^{\text{HDZ}}$) bestimmt werden. Die korrigierten Extinktionen der Organoquecksilberdithizonat-Komplexe ergeben sich nach folgender Formel:

$$E_{475,472 \text{ nm}}^K = E_{475,472 \text{ nm}}^U - \left[E_{605 \text{ nm}}^U \cdot \frac{E_{475,472 \text{ nm}}^{\text{HDZ}}}{E_{605 \text{ nm}}^{\text{HDZ}}} \right]$$

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt durch grafische Darstellung, indem die Werte für $E_{475 \text{ nm}}^K$ bzw. $E_{472 \text{ nm}}^K$ und für $E_{605 \text{ nm}}^U$ gegen die zugehörigen molaren Konzentrationen Organoquecksilberverbindungen aufgetragen werden. Verbindet man die Punkte von $E_{605 \text{ nm}}^U$ durch eine gerade Linie, so schneidet sie die Abszisse bei einer Konzentration, die der vorgelegten Dithizonmenge (0,3 µMol) äquivalent ist. Der gleiche Wert muß auch dem Knickpunkt der Kurve entsprechen, der sich aus den Werten für $E_{475 \text{ nm}}^K$ bzw. $E_{472 \text{ nm}}^K$ ergibt (vgl. Anhang, Tabellen 9-16).

Für Mercaptomerin ist jedoch wegen der Konkurrenzreaktion mit der Thioglykolsäure die Bestimmung nur über die $E_{605 \text{ nm}}^K$ -Werte bis 20 µMol/Ltr möglich (vgl. Tabelle 16, Anhang S. 89).

Die ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 1 (vgl. S. 6) wiedergegeben.

3. pH-Abhängigkeit der Reaktionen von Dithizon mit Organoquecksilberverbindungen

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Abhängigkeit der Dithizonextraktion der Organoquecksilberverbindungen vom pH erfolgten in Schwefelsäure, Citrat-Phosphat-Puffer, Bicarbonat-Carbonat-Puffer und 0,1 N-Natronlauge im Bereich zwischen pH etwa 0-13.

Reagenzien

Organoquecksilber-Lösungen

vgl. S. 61

Dithizon-Lösung

vgl. S. 62

Pufferlösungen

a) Citrat-Phosphat-Puffer

Die Citrat-Phosphat-Pufferlösungen werden hergestellt durch Mischen von 0,1 M-Citronensäure mit entsprechenden Mengen 0,2 M-Dinatriumhydrogenphosphat-Lösung ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)

b) Bicarbonat-Carbonat-Puffer

Der Bicarbonat-Carbonat-Puffer wird hergestellt durch Mischen von 0,1 M-Natriumcarbonat(wasserfrei)-Lösung und 0,1 M-Natriumbicarbonat-Lösung.

Versuchsanordnung

1,00 ml der Organoquecksilberlösung (entsprechend 0,2 μMol) wird mit 9,0 ml Reagenz bzw. Pufferlösung verdünnt, mit 10,0 ml Dithizonlösung (entsprechend 0,3 μMol) versetzt und drei Minuten lang kräftig geschüttelt. Man trennt die Chloroformphase ab, zentrifugiert sie 5 Minuten lang bei

4000 Umdrehungen/min und mißt die Extinktion in 1,000 cm Schichtdicke bei 605 nm und 475 nm bzw. 472 nm gegen Chloroform. Die Umrechnung der gemessenen Extinktionswerte für 475 nm bzw. 472 nm erfolgt, wie unter a) (vgl. S.63) beschrieben. Der pH-Wert wird mittels Glaselektrode in der wässrigen Lösung nach dem Ausschütteln gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabellen 17-20 (vgl. Anhang S. 90-93) wiedergegeben und in Abb. 2. a) und 2. b) (vgl. S. 10/11) grafisch dargestellt.

4. Verteilungsverhalten von Thiomersal im System Wasser/Chloroform

Um das abweichende Verhalten des Thiomersals bei der Dithizon-Extraktion im sauren Bereich zu erklären, wurde seine Verteilung im System Wasser/Chloroform für verschiedene pH untersucht.

Reagenzien

Thiomersal-Lösung

vgl. S. 61

Pufferlösungen

vgl. S. 64

Chloroform p.A.

10^{-4} M-Dithizon-Lösung

25,6 mg Dithizon werden mit Chloroform zu 50,0 ml gelöst. 10,0 ml dieser Lösung werden mit Chloroform auf 200,0 ml verdünnt.

Versuchsanordnung

Je 0,4 μMol entsprechende Volumina von Thiomersal-Lösung werden durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure bzw. Citrat-Phosphat-Pufferlösung von unterschiedlichem pH auf 10,0 ml verdünnt und mit je 10,0 ml Chloroform 3 Minuten lang ausgeschüttelt. Man trennt die organische Phase ab und setzt das darin enthaltene Thiomersal durch Zusatz von 5,0 ml 10^{-4} M-Dithizon-Lösung und durch Schütteln mit 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge zu Äthylquecksilberdithizonat um. Die gelb gefärbte organische Phase wird abgetrennt, 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert und bei 472 nm in der Schichtdicke 1,000 cm spektrophotometrisch gemessen. Die für die verschiedenen pH-Werte ermittelten Extinktionen E werden mit der in einem Blindversuch ermittelten Extinktion E_{Bl} verglichen.

Für den Blindversuch wird ein 0,4 μMol entsprechendes Volumen an Thiomersal-Lösung mit 0,1 N-Natronlauge auf 10,0 ml verdünnt und mit 10,0 ml Chloroform und 5,0 ml Dithizon-Lösung 3 Minuten lang geschüttelt. Man trennt die organische Phase ab, zentrifugiert sie 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min und mißt ihre Extinktion E_{Bl} bei 472 nm. Aus dem Quotienten $\frac{E}{E_{\text{Bl}}} \cdot 100$ ergeben sich die bei den verschiedenen pH-Werten in die organische Phase übergetretenen Thiomersal-Anteile ausgedrückt in Prozent der Vorlage. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 (vgl. Anhang S. 93) aufgeführt und in Abbildung Nr. 4 (vgl. S. 12) grafisch dargestellt.

5. Bestimmung der Extinktionskoeffizienten und Prüfung des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes

Für die Eichmessungen zur Prüfung der Gültigkeit des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes bei der Dithizonreaktion der untersuchten Organoquecksilberverbindungen werden steigende

Mengen dieser Substanzen mit überschüssigem Dithizon im Chloroform extrahiert.

Reagenzien

Organoquecksilber-Lösung

vgl. S. 61

Dithizon-Lösung

vgl. S. 62

Pufferlösungen

vgl. S. 62

Versuchsanordnung

0,1 bis 0,28 μMol bzw. 10,0 bis 80,0 μg entsprechende Volumina an Organoquecksilberverbindung werden genau gemessen, mit Pufferlösung pH 4 bzw. Pufferlösung pH 6 bei Thiomersal auf 10,0 ml verdünnt, mit 10,0 ml Dithizon-Lösung (entsprechend 0,3 μMol) versetzt und 3 Minuten lang kräftig geschüttelt. Man trennt die organische Phase ab, zentrifugiert 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min und mißt die Extinktionen bei 605 nm und 475 nm bzw. 472 nm gegen Chloroform. Die korrigierten Extinktionswerte der Organoquecksilberdithizonate werden nach der auf S. 63 angegebenen Formel ermittelt.

Für die Phenylquecksilberverbindungen wurde zum Vergleich auch das sog. Einfarbenverfahren angewandt, denn die Komplexe dieser Verbindungen verbleiben beim Behandeln mit wässriger Alkalilösung in der organischen Phase, während das in der organischen Phase noch überschüssig vorhandene Dithizon als gelbes Alkalidithizonat in die wässrige Phase überwechselt. Die organische Phase wird zu diesem Zweck vor dem Zentrifugieren noch einmal kurz mit 10,0 ml 0,1 N-Natron-

lauge geschüttelt, abgetrennt, wie oben zentrifugiert und die Extinktion bei 475 nm gemessen. Der Vorteil dieser Methode ist, daß die gemessenen Extinktionswerte nicht mehr korrigiert werden müssen.

Auswertung der Meßergebnisse

Die Auswertung erfolgte in beiden Fällen nach den Regeln der Fehlerrechnung und der Ausgleichsrechnung mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate. Im einzelnen wurden die Extinktionskoeffizienten r , Extinktionskorrekturen E_0 und die spezifischen Extinktionen $E_1^1 \%$ cm berechnet. Außerdem wurden die Regressionsgleichungen der Eichkurven ermittelt. Die Extinktionskoeffizienten (Regressionskonstanten der Eichkurven) ergeben sich nach K. MATHER (15) für die Schichtdicke 1,000 cm aus der Beziehung

$$r = \frac{\sum (E - \bar{E})(c - \bar{c})}{\sum (c - \bar{c})^2}$$

und die Extinktionskorrekturen E_0 erhält man aus der Beziehung

$$E_0 = \bar{E} - r \cdot \bar{c}$$

worin E die Extinktion, $\bar{E}$ Mittelwert der Extinktionen, c und $\bar{c}$ die Konzentrationen bzw. Mittelwert der Konzentrationen bedeuten.

$$E_1^1 \% \text{ cm} = \frac{10 \cdot r \cdot 10^6}{\text{MG}}$$

Weiterhin ist die Standardabweichung der Extinktionswerte

$$s_E = \sqrt{\frac{1}{n-2} \left[\sum (E - \bar{E})^2 - r \cdot \sum (E - \bar{E})(c - \bar{c}) \right]}$$

die Standardabweichung der Extinktionskoeffizienten

$$s_r = \frac{s_E}{\sqrt{\sum (c - \bar{c})^2}}$$

und die Standardabweichung der spezifischen Extinktionen

$$s_{E_1} \frac{1}{\text{cm}} \% = \frac{10 \cdot s}{\text{MG}} \cdot r \cdot 10^6$$

6. Verhalten der Organoquecksilberdithizonate bei der Reversion mit Kaliumjodid

Das Verhalten der Organoquecksilberdithizonate beim Behandeln mit saurer Kaliumjodidlösung wurde spektralphotometrisch untersucht.

α. Allgemein (zu Tabelle 5, vgl. S.30)

Reagenzien

Organoquecksilber-Lösung

vgl. S. 61

Dithizon-Lösung

vgl. S. 62

Pufferlösungen

Citrat-Phosphat-Pufferlösung pH 4 und pH 6

Reversionslösungen

1) Reversionslösung I

2,04g Kaliumhydrogenphthalat und 6,0 g Kaliumjodid werden mit Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen 0,1 N-Natriumthiosulfat-Lösung zu 100,0 ml gelöst. Die Lösung wird mit 20,0 ml $3 \cdot 10^{-5}$ M-Dithizon-Lösung geschüttelt und mit 20,0 ml Chloroform p.A. gewaschen.

2) Reversionslösung II

6,0 g Kaliumjodid werden mit Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen 0,1 N-Natriumthiosulfat-Lösung zu 50,0 ml gelöst. Unmittelbar vor der Verwendung mischt man 5,0 ml dieser Lösung mit 4,0 ml Wasser und 1,0 ml 1 N-Schwefelsäure.

3) Reversionslösung III

1,66 g Kaliumjodid werden mit Wasser zu 100,0 ml gelöst. Durch die Lösung wird 3 Minuten lang im kräftigen Strom Stickstoff geleitet. Unmittelbar vor der Verwendung mischt man 5,0 ml dieser Lösung (entsprechend 500,0 $\mu\text{Mol KJ}$) mit 4,0 ml Wasser und 1,0 ml 1 N-Schwefelsäure.

Die Reversionslösungen werden täglich frisch bereitet.

Versuchsanordnung

Ein 0,2 μMol entsprechendes Volumen an Untersuchungslösung wird mit Pufferlösung pH 4 auf 10,0 ml verdünnt und mit 10,0 ml Dithizon-Lösung (entsprechend 0,3 μMol) 3 Minuten lang geschüttelt. Die Chloroformphase wird abgetrennt und 30 Sekunden lang mit 10,0 ml Reversionslösung geschüttelt. Die Phasen werden getrennt. Das Absorptionsvermögen der wässrigen Phase wird direkt bei Verwendung von Reversionslösung II oder III im UV-Bereich zwischen 350 nm und 280 nm mit einem selbstregistrierenden Spektralphotometer verfolgt, während die organische Phase bei den nicht carboxylhaltigen Organoquecksilberdithizonaten mit 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge 30 Sekunden lang bzw. bei den carboxylhaltigen Verbindungen 3 Minuten lang mit 10,0 ml Pufferlösung pH 6 geschüttelt wird. Die wiederum abgetrennte Phase wird dann 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert und in 1,000 cm Schichtdicke gegen Chloroform bei 605 nm und 475 nm bzw. 472 nm gemessen. Die für 475 nm bzw. 472 nm gemessenen Extinktionen werden, falls bei 605 nm noch eine Extinktion auftritt, wie auf S. 63 in Abschnitt 1 beschrieben, korrigiert.

6. Die Abhängigkeit der Jodomercurisalicylsäure-Konzentration in der organischen Phase von der Schütteldauer mit Reversionslösung (zu Tabelle 6, vgl. S.31)

Die Untersuchungen werden in gleicher Weise, wie in Abschnitt α ., jedoch mit 2-, 4-, 16- und 64-minütiger Schütteldauer mit Reversionslösung III durchgeführt.

7. Die Abhängigkeit der Reversion vom pH und der Jodidkonzentration am Beispiel des Dithizonats der Quecksilbersalicylsäure (zu Tabelle 4, vgl. S.26)

Reagenzien

Quecksilbersalicylsäure-Lösung

vgl. S. 61

0,2 mMol Dithizon-Lösung

2,0 ml $2 \cdot 10^{-3}$ M-Dithizon-Lösung werden mit Chloroform zu 200,0 ml verdünnt.

Kaliumhydrogenphthalat-Lösung (pH 3,8)

2,04 g Kaliumhydrogenphthalat p.A. werden mit Wasser zu 100,0 ml gelöst.

Kaliumjodid-Lösungen

Kaliumjodid-Lösung I

1,66 g Kaliumjodid werden mit Wasser unter Einleiten von Stickstoff zu 100,0 ml gelöst (1,0 ml entsprechend 100,0 μ Mol KJ).

Kaliumjodid-Lösung II

Kaliumjodid-Lösung I wird unter Einleiten von Stickstoff im Verhältnis 1:10 verdünnt (1,0 ml entsprechend 10,0 μ Mol KJ).

Kaliumjodid-Lösung III

Kaliumjodid-Lösung II wird unter Einleiten von Stickstoff im Verhältnis 1:10 verdünnt (1,0 ml entsprechend 1,0 μ Mol KJ).

Versuchsanordnung

Je 0,2 μ Mol entsprechende Volumina an Quecksilbersalicylsäure werden mit Pufferlösung pH 4 auf 10,0 ml verdünnt und mit je 10,0 ml Dithizon-Lösung (entsprechend 0,2 μ Mol) 3 Minuten lang geschüttelt. Die Chloroformphasen werden abgetrennt und unter Einleiten von Stickstoff mit den in den Tabellen 4.a und 4.b (vgl. S.26) angegebenen Jodidkonzentrationen entsprechenden Volumina (x ml) an Kaliumjodid-Lösung I, II oder III und (10-x) ml Kaliumhydrogenphthalat-Lösung bzw. (9-x) ml Wasser und 1,0 ml 1 N-Schwefelsäure versetzt und jeweils 1 Stunde lang geschüttelt. Man trennt die Chloroformphasen ab, zentrifugiert 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min und mißt in 1,000 cm Schichtdicke die Extinktionen bei 605 nm. Die für die verschiedenen Kaliumjodidkonzentrationen in Kaliumhydrogenphthalat-Lösung bzw. in 0,1 N-Schwefelsäure ermittelten Extinktionen E werden mit der für die reine Dithizon-Lösung ermittelten Extinktion E^{HDz} bei 605 nm verglichen. Aus dem Quotienten

$$\frac{E}{E^{HDz}} \cdot 100$$

ergeben sich die bei verschiedenen Jodidkonzentrationen und bei verschiedenen pH-Werten revertierten Anteile an Dithizonat der Quecksilbersalicylsäure ausgedrückt in Prozent.

7. Protodemercurierungsgeschwindigkeit der Organoquecksilberverbindungen

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Protodemercurierung der Organoquecksilberverbindungen wurde aus der zeitlichen Änderung der Extinktionen im Absorptionsmaximum des ent-

stehenden Tetrajodomercurat-Komplexes ermittelt.

Reagenzien

Organoquecksilber-Lösung

0,2 mMol Organoquecksilber-Verbindung werden unter Zusatz von 10,0 ml 0,1 N-Natronlauge bei Zimmertemperatur zu 100,0 ml gelöst. Die Phenylquecksilberverbindungen werden mit heißem Wasser gelöst.

0,15 M-Kaliumjodid-Lösung

1,2451 g Kaliumjodid werden in Acetatpuffer pH 4 zu 50,0 ml gelöst.

Acetatpuffer-Lösung pH 4

150,0 ml 0,1 N-Essigsäure werden durch Zugabe von 0,1 M-Natriumacetat-Lösung (30-35 ml) mittels Glaselektrode auf pH 4 eingestellt.

Versuchsanordnung

a) Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten bei 20°C (Organoquecksilberdiuretica und Quecksilbersalicylat)

In ein geschlossenes, doppelwandiges Reaktionsgefäß, das mittels Thermostaten auf 20° ($\pm 0,1^\circ$) gehalten wird, gibt man eine Mischung von 97,0 ml Acetatpuffer-Lösung pH 4 und 50,0 ml 0,15 M-Kaliumjodid-Lösung (entsprechend 7500,0 μ Mol KI). Die Lösung wird unter Einleiten von Stickstoff mit einem Magnetrührer gerührt. Nach Temperatúrausgleich pipettiert man 3,0 ml Organoquecksilber-Lösung (entsprechend 6,0 μ Mol) zu. Dieser Zeitpunkt gilt als Beginn der Proto-demercurierung. In angemessenen Zeitabständen entnimmt man 6-7 ml Reaktionslösung und mißt sofort die Extinktion bei 323 nm in 1,000 cm Schichtdicke gegen Acetatpuffer-Lösung.

Das Ende der Reaktion ist erreicht, wenn die Extinktion der Lösung auf etwa 0,730 gestiegen ist und sich innerhalb einer halben Stunde höchstens noch um + 0,005 ändert.

b) Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit bei 80°C
(schwer spaltbare Organoquecksilberverbindungen)

Die Untersuchungen werden in der gleichen Weise, wie in Abschnitt a), bei 80°C ($\pm 0,1^\circ$) durchgeführt. Zur Vermeidung von Verdampfungsverlusten wird das Reaktionsgefäß mit einem Rückflußkühler versehen. Die in angemessenen Zeitabständen entnommenen Proben werden in ein vorgekühltes Zentrifugenglas pipettiert, das in einem Eisbad steht. Nach 1-minütiger Abkühlung überführt man die Flüssigkeit in einen Scheidetrichter und schüttelt sie zur Entfernung des noch nicht umgesetzten Organoquecksilberjodids mit 10,0 ml Chloroform aus.

Die abgetrennte wässrige Phase wird 5 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert und bei 323 nm in der Schichtdicke von 1,000 cm spektralphotometrisch gegen Acetat-Pufferlösung gemessen, die mit Chloroform gesättigt und in gleicher Weise zentrifugiert ist.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabellen 7.a und 7.b (vgl. S.36/37) aufgeführt. Die Auswertung erfolgt durch Ausgleichsrechnung (vgl. S.107-117) und grafische Darstellung (vgl. Abb. 5.a, b, und c, S.39-41).

8. Extrapolation der Protodemercurierungsgeschwindigkeit
für Phenylquecksilberjodid auf 20°C

Um die bei 80°C durchgeführten Messungen zur Bestimmung der Protodemercurierungsgeschwindigkeiten der schwer spaltbaren Organoquecksilberjodide mit den bei 20°C durchgeführten Messungen zur Bestimmung der Desoxymercurierungsgeschwindigkeiten der Organoquecksilberdiuretica vergleichen

zu können, wurde am Beispiel des Phenylquecksilberjodids die Protodemercurierungsgeschwindigkeit mit Hilfe der ARRHENIUS-Gleichung auf 20°C extrapoliert.

Aus den für 70°C und 80°C ermittelten Protodemercurierungsgeschwindigkeiten für Phenylquecksilberjodid (vgl. Tabellen 40 und 41, Anhang S.115/6) läßt sich mit Hilfe folgender Ableitung zur ARRHENIUS-Gleichung

$$\log \frac{k_1}{k_2} = \frac{E_a}{2,303 R} \cdot \frac{T_1 - T_2}{T_2 \cdot T_1} \quad (I)$$

k = Geschwindigkeitskonstanten

T = absolute Reaktionstemperaturen

R = Gaskonstante

E_a = Aktivierungsenergie

Die Aktivierungsenergie E_a zur Protodemercurierung des Phenylquecksilberjodids bestimmen.

Setzt man die so ermittelte Aktivierungsenergie in die nach

$$\log k_3 = \left[\frac{E_a}{2,303 R} \cdot \frac{T_3 - T_2}{T_2 \cdot T_3} \right] + \log k_2 \quad (II)$$

umgeformte Gleichung I ein, so läßt sich die für 20°C zu erwartende Protodemercurierungsgeschwindigkeit k₃ für Phenylquecksilberjodid berechnen.

Rechnung

$$\begin{array}{ll} T_1 = 343^\circ & k_1 = - 24,9 \cdot 10^{-4} \left[\text{min}^{-1} \right] \\ T_2 = 353^\circ & k_2 = - 69,9 \cdot 10^{-4} \left[\text{min}^{-1} \right] \\ T_3 = 293^\circ & R = 1,987 \text{ cal/Grad/Mol} \end{array} \quad (\text{vgl. Anhang S.115/16})$$

$$E_a = \left[\left(\log \frac{k_2}{k_1} \right) \cdot \frac{T_2 \cdot T_1}{T_2 - T_1} \right] 2,303 \cdot R \quad (\text{III})$$

$$E_a = 24,84 \text{ kcal/Mol}$$

$$\log k_3 = \left[\frac{E_a}{2,303 \cdot R} \cdot \frac{T_3 - T_2}{T_3 \cdot T_2} \right] + \log k_2 \quad (\text{II})$$

$$k_3 = 5,02 \cdot 10^{-6} \left[\text{min}^{-1} \right]$$

9. Die Abhängigkeit vom pH bei der Dithizonextraktion von Quecksilber(II)-Ionen aus jodidhaltiger Lösung

Um anorganisch gebundenes Quecksilber in den als Konservierungsmittel verwendeten Organoquecksilberverbindungen nach dem Dithizonat-Reversions- bzw. Jodid-Verfahren (vgl.S.43 ff) bestimmen zu können, ist es notwendig, die Bedingungen zu ermitteln, unter denen sich Tetrajodomercurat mit Dithizon vollständig als Quecksilber(II)-bis(dithizonat) extrahieren läßt.

Reagenzien

0,4 mMol Quecksilber(II)-chlorid-Lösung

108,6 mg HgCl_2 werden mit Wasser zu 100,0 ml gelöst.
Diese Lösung wird im Verhältnis 1:10 verdünnt.

Dithizon-Lösungen

a) Dithizon-Lösung I

30,0 ml $2 \cdot 10^{-3}$ M-Dithizon-Lösung werden mit Chloroform zu 200,0 ml verdünnt (20,0 ml entsprechend 5,85 μMol Dithizon).

b) Dithizon-Lösung_II

41,0 mg Dithizon werden mit Chloroform zu 50,0 ml gelöst.
10,0 ml dieser Lösung werden mit Chloroform auf 200,0 ml
verdünnt (20,0 ml entsprechend 3,2 μMol Dithizon).

c) Dithizon-Lösung_III

10,0 ml $2 \cdot 10^{-3}$ M-Dithizon-Lösung werden mit Chloroform auf
200,0 ml verdünnt (20,0 ml entsprechend 1,95 μMol Dithizon).

0,5 M-Kaliumjodid-Lösung

4,15 g Kaliumjodid werden unter Einleiten von Stickstoff
mit Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Puffer-Lösungen

vgl. S. 64

Versuchsanordnung

0,8 μMol entsprechende Volumina an Quecksilber(II)-chlorid-
Lösung werden nach Zusatz von 2,0 ml 0,5 M-Kaliumjodid-
Lösung (entsprechend 1,0 mMol KJ) mit Pufferlösungen von
verschiedenen pH-Werten auf 20,0 ml verdünnt und mit je
20,0 ml Dithizon-Lösung I bzw. II oder III 3 Minuten lang
kräftig geschüttelt. Man trennt die wässrige Phase ab, zen-
trifugiert 3 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen/min und mißt
die Extinktion in 1,000 cm Schichtdicke bei 323 nm gegen
Wasser, das mit Chloroform gesättigt ist (Hauptversuch).

In gleicher Weise wird ein Vergleichswert angesetzt, bei
dem jedoch statt der Dithizonextraktion mit 20,0 ml reinem
Chloroform geschüttelt wird.

Auswertung

Die für den Vergleichswert gemessene Extinktion entspricht
im Hauptversuch dem Wert für den vollständigen Verbleib des
vorgelegten Tetraiodomercurats in der wässrigen Phase
(100 %-ige Reversion).

Umgekehrt entspricht eine fehlende Extinktion bei 323 nm einer vollständigen Extraktion des Tetraiodomercurats als Quecksilber(II)-bis(dithizonat).

Wie Abb. 6 (vgl. S.45) und Tabelle 43 (vgl. Anhang S.118) zeigen, ist die Dithizonextraktion des Tetraiodomercurats im starken Maße vom pH, aber auch von der Dithizonkonzentration abhängig.

D. Zusammenfassung

Die vorliegenden Untersuchungen hatten den Zweck, das Reaktionsverhalten von arzneilich verwendeten Organoquecksilberverbindungen gegenüber Dithizon zu klären und die Brauchbarkeit dieser Reaktion zur quantitativen spektral-photometrischen Bestimmung dieser Verbindungen zu prüfen. Das Verhalten der Organoquecksilberdithizonate gegenüber saurer Kaliumjodid-Lösung (sog. Reversionslösung) gab weiterhin dazu Anlaß, kinetische Messungen zur Stabilität von Quecksilber-Kohlenstoff-Bindungen in diesen Substanzen durchzuführen. Ferner wird ein einfaches, empfindliches Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Verunreinigungen mit anorganischem Quecksilber in Organoquecksilberverbindungen beschrieben.

Die spektralphotometrischen Untersuchungen der in Chloroform gelösten Organoquecksilberdithizonate zeigen, daß sich Dithizon mit den untersuchten Organoquecksilberverbindungen entweder direkt oder unter Abspaltung eines Molekülrestes im Molverhältnis 1:1 umsetzt, im Gegensatz zu dem aus anorganischem Quecksilber entstehendem Quecksilber(II)-bis(dithizonat), das im Verhältnis 1:2 mit Dithizon reagiert. Die entstehenden Organoquecksilber-Dithizonat-Komplexe haben im sichtbaren Bereich eine ausgeprägte Absorptionsbande, deren Absorptionsmaximum in Chloroform bei 475 nm bzw. 472 nm liegt, zum Unterschied vom Dithizonat des anorganischen Quecksilbers, dem Quecksilber(II)-bis(dithizonat), das in Chloroform bei 487 nm maximal absorbiert.

Das LAMBERT-BEER'sche Gesetz ist für alle Organoquecksilberdithizonate im angegebenen Konzentrationsbereich von 5 bis 30 $\mu\text{Mol/Ltr}$ ausreichend erfüllt. Die Extinktionsmessungen sind gut reproduzierbar. Die Standardabweichungen betragen weniger als 2 %. Das Verfahren ist empfindlich. Es gestattet noch Bestimmungen von 0,002 $\mu\text{Mol/ml}$, entsprechend Konzentra-

tionen von 0,0005 bis 0,002 % je nach Art der mit der Quecksilber verbundenen organischen Komponenten. Die Methode ist daher besonders für Nachweis und Bestimmung von quecksilberhaltigen Konservierungsmitteln in Arzneizubereitungen geeignet. Ein weiterer Vorteil ist die einfache Handhabung der Bestimmungen. Sie können ohne besondere Vorbehandlung, insbesondere ohne den sonst erforderlichen oxidativen Aufschluß des Untersuchungsmaterials durchgeführt werden.

Die Organoquecksilberdithizonate lassen sich, ebenso wie das Quecksilber(II)-bis(dithizonat), durch saure Kaliumjodid-Lösung (sog. Reversionslösung) unter Freisetzung von Dithizon und Organoquecksilberjodiden zerlegen (revertieren). Abhängig von der organischen Komponente können dabei folgende Reaktionsunterschiede auftreten:

1. Die in Freiheit gesetzten Organoquecksilberjodide treten im Verteilungssystem Wasser/Chloroform unabhängig vom pH der wässrigen Phase in die organische Phase über (Phenylquecksilberverbindungen, Thiocid, Thiomersal und Cialit). Sie sind relativ stabil und unterliegen nur sehr langsam der Protodemercurierung.
2. Die Organoquecksilberjodide verteilen sich abhängig vom pH im System Wasser/Chloroform und verhalten sich bei der Protodemercurierung unterschiedlich (Quecksilbersalicylat, p-Chloro-mercuribenzoessäure).
3. Die Organoquecksilberjodide gehen unabhängig vom pH in die wässrige Phase über und sind wenig stabil (Mersalyl, Merallurid, Mercurophylline, Mercaptomerin). Sie unterliegen der Desoxymercurierung.

Es werden Verfahren zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung geringer Mengen anorganischen Quecksilbers in den Organoquecksilberverbindungen dieser drei Gruppen angegeben.

Die Protomercurierung bzw. Desoxymercurierung arznei-
lich verwendeter Organoquecksilberverbindungen folgt
dem Verlauf einer monomolekularen Reaktion, doch sind
die Reaktionsgeschwindigkeiten sehr unterschiedlich.
Sie sind bei der Desoxymercurierung der Quecksilber-
diuretica etwa 2500 mal größer als bei der Protodemer-
curierung der Phenylquecksilberverbindungen.

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten stellen ein
Maß für die Stabilität von Quecksilber-Kohlenstoff-
Bindungen dar.

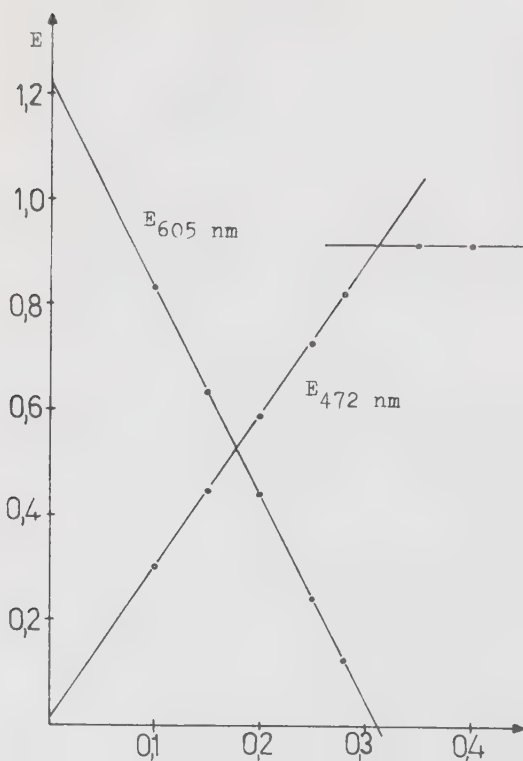
Die leichte Spaltbarkeit der Quecksilberdiuretica kann
als eine Bestätigung der Ansicht von J.M. WEINER (22)
angesehen werden, daß die diuretische Wirkung der Organo-
quecksilberverbindungen durch abgespaltene Quecksilber-
Ionen veranlaßt wird.

E. Anhang

Tabelle 9: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Cialit entsteht.

Konzentration c μMol/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{472nm}	E _{605nm}	E _{472nm}
0,10	0,548	0,830	0,301
0,15	0,631	0,631	0,444
0,20	0,715	0,432	0,587
0,25	0,800	0,241	0,728
0,28	0,858	0,127	0,820
0,35	0,913	0,002	0,913
0,40	0,910	0,002	0,910

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,3 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,31 μMol Cialit

Molverhältnis:

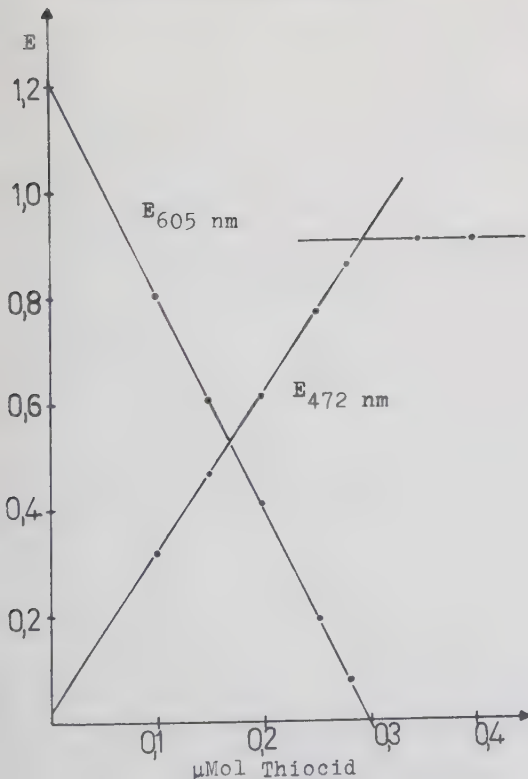
$$\frac{0,31}{0,30} = \frac{1}{x} ; x = 0,97$$

$$\frac{\text{Cialit}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{0,97}$$

Tabelle 10: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Thiocid entsteht.

Konzentration c μMol/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{472nm}	E _{605nm}	E _{472nm}
0,10	0,558	0,800	0,320
0,15	0,646	0,608	0,465
0,20	0,733	0,408	0,613
0,25	0,825	0,190	0,769
0,28	0,878	0,072	0,857
0,35	0,906	0,005	0,907
0,40	0,909	0,006	0,908

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,3 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,298 μMol Thiocid

Molverhältnis:

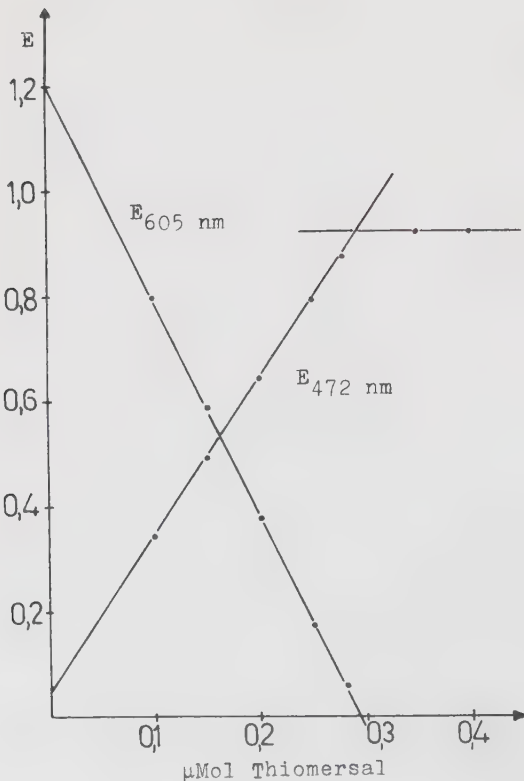
$$\frac{0,298}{0,30} = \frac{1}{x} ; x = 1,01$$

$$\frac{\text{Thiocid}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{1,01}$$

Tabelle 11: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Thiomersal entsteht.

Konzentration c μMol/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{472nm}	E _{605nm}	E _{472nm}
0,10	0,578	0,795	0,342
0,15	0,662	0,587	0,488
0,20	0,753	0,375	0,642
0,25	0,841	0,173	0,790
0,28	0,983	0,059	0,875
0,35	0,918	0,003	0,918
0,40	0,920	0,003	0,920

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,3 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,295 μMol
Thiomersal

Molverhältnis:

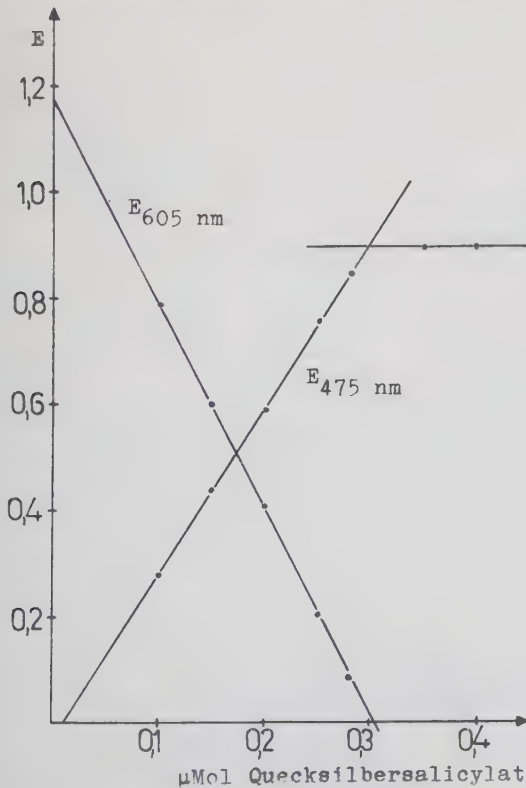
$$\frac{0,295}{0,30} = \frac{1}{x} ; x = 1,02$$

$$\frac{\text{Thiomersal}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{1,02}$$

Tabelle 12: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Quecksilbersalicylat entsteht.

Konzentration c μMol/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}
0,10	0,505	0,796	0,279
0,15	0,606	0,605	0,434
0,20	0,704	0,408	0,588
0,25	0,813	0,203	0,755
0,28	0,860	0,082	0,847
0,35	0,896	0,002	0,896
0,40	0,898	0,002	0,898

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,3 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,298 μMol Quecksilbersalicylat

Molverhältnis:

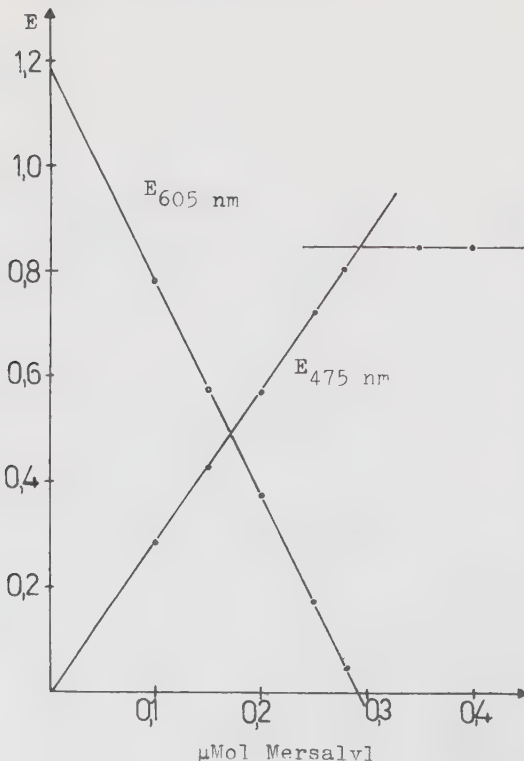
$$\frac{0,298}{0,30} = \frac{1}{x} ; x = 1,01$$

$$\frac{\text{Quecksilbersalicylat}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{1,01}$$

Tabelle 13: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Mersalyl entsteht.

Konzentration c μMol/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}
0,10	0,505	0,776	0,285
0,15	0,588	0,572	0,426
0,20	0,670	0,370	0,565
0,25	0,768	0,170	0,720
0,28	0,815	0,043	0,803
0,35	0,846	0,002	0,846
0,40	0,844	0,003	0,844

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,3 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,292 μMol
Mersalyl

Volverhältnis:

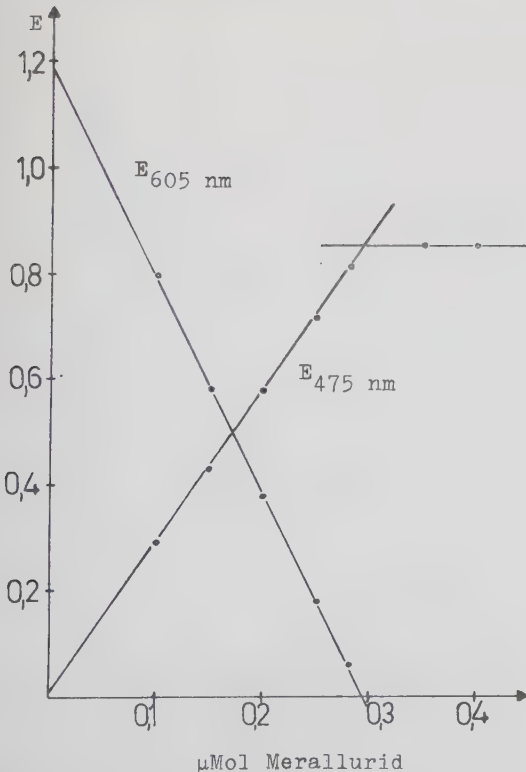
$$\frac{0,292}{0,30} = \frac{1}{x} ; x = 1,03$$

$$\frac{\text{Mersalyl}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{1,03}$$

Tabelle 14: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Merallurid entsteht.

Konzentration c μMol/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}
0,10	0,518	0,799	0,289
0,15	0,596	0,580	0,430
0,20	0,686	0,378	0,578
0,25	0,765	0,172	0,716
0,28	0,827	0,059	0,810
0,35	0,849	0,005	0,849
0,40	0,852	0,007	0,852

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,3 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,295 μMol
Merallurid

Molverhältnis:

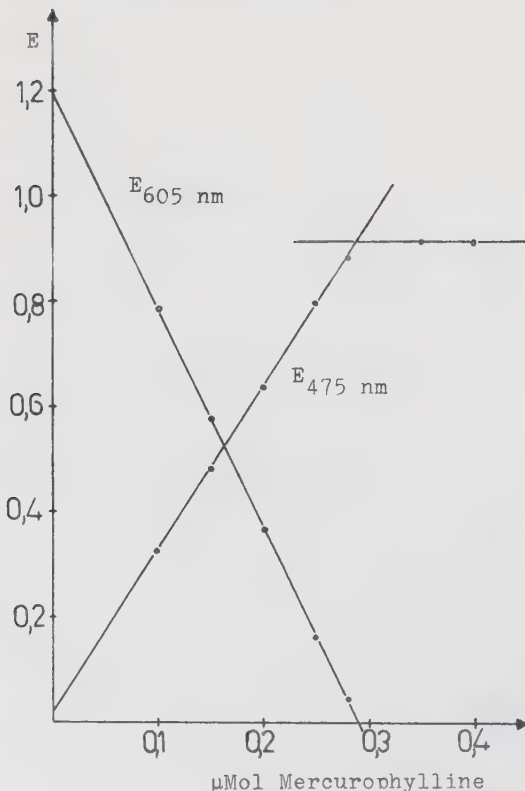
$$\frac{0,295}{0,30} = \frac{1}{x} ; x = 1,02$$

$$\frac{\text{Merallurid}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{1,02}$$

Tabelle 15: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Mercurophylline entsteht.

Konzentration c μMol/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}
0,10	0,548	0,783	0,326
0,15	0,643	0,576	0,479
0,20	0,740	0,368	0,635
0,25	0,842	0,165	0,795
0,28	0,892	0,043	0,880
0,35	0,910	0,000	0,910
0,40	0,913	0,002	0,913

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,3 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,29 μMol
Mercurophylline

Molverhältnis:

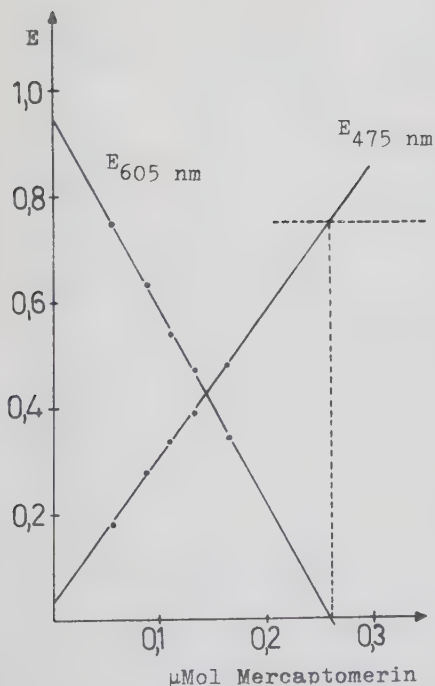
$$\frac{0,29}{0,30} = \frac{1}{x} ; x = 1,03$$

$$\frac{\text{Mercurophylline}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{1,03}$$

Tabelle 16: Molverhältnis des Komplexes, der bei der Reaktion von Dithizon mit Mercaptomerin entsteht

Konzentration c μMol/10,0 ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert
	E _{475 nm}	E _{605 nm}	E _{475 nm}
0,055	0,393	0,744	0,183
0,088	0,465	0,635	0,285
0,110	0,488	0,540	0,335
0,132	0,520	0,470	0,387
0,164	0,578	0,343	0,481

Graphische Darstellung:



Vorlage: 0,214 μMol Dithizon

Verbrauch: 0,260 μMol
Mercaptomerin

Molverhältnis:

$$\frac{0,260}{0,241} = \frac{1}{x}; x = 0,93$$

$$\frac{\text{Mercaptomerin}}{\text{Dithizon}} = \frac{1}{0,93}$$

Tabelle 17: pH-Abhängigkeit der Reaktion von Dithizon mit Organoquecksilberverbindungen

Präparat	pH	Extinktionen E gemessen		Extinkt. korrigiert	extra- hiiert
		E _{605nm}	E _{472nm}	E _{472nm}	%
<u>Thiomersal</u>	1,00	0,181	0,658	0,604	95,1
	1,75	0,184	0,657	0,603	95,0
	3,05	0,180	0,653	0,600	94,4
	Sollwert	4,05	0,172	0,660	95,9
	für max.	5,05	0,146	0,670	98,7
	Extraktion:	6,10	0,130	0,673	100,0
	E _{472nm} =	7,05	0,123	0,675	100,6
	0,635	7,90	0,114	0,679	101,6
	entspr. 100%	9,10	0,097	0,682	102,8
		9,90	0,087	0,677	102,5
<u>Thiocid</u>		10,75	0,044	0,688	103,1
		12,80	0,005	0,640	100,8
	1,00	0,395	0,707	0,591	99,3
	Sollwert	1,75	0,389	0,708	100,0
	für max.	3,05	0,405	0,700	97,7
	Extraktion:	4,10	0,370	0,691	97,7
	E _{472nm} =	7,95	0,363	0,703	100,0
	0,595	10,05	0,240	0,676	101,7
	entspr. 100%	12,80	0,005	0,593	99,5
<u>Cialit</u>	1,00	0,399	0,700	0,582	100,0
	1,75	0,394	0,700	0,583	100,0
	3,35	0,497	0,730	0,584	100,0
	Sollwert	4,30	0,505	0,728	100,0
	für max.	5,30	0,499	0,729	100,0
	Extraktion:	6,30	0,499	0,729	100,0
	E _{472nm} =	7,30	0,497	0,729	100,0
	0,582	8,10	0,492	0,728	100,0
	entspr. 100%	9,20	0,479	0,732	101,5
		9,90	0,388	0,716	103,2
		10,6	0,186	0,641	100,7
		12,8	0,012	0,603	102,7

Tabelle 18: pH-Abhängigkeit der Reaktion von Dithizon mit Organoquecksilberverbindungen

Präparat	pH	Extinktionen E gemessen		Extinkt. korrigiert	extra- hiert
		E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}	%
<u>Phenylqueck-</u> <u>silbernitrat</u>	1,00	0,305	0,783	0,698	100,0
	1,75	0,302	0,785	0,700	100,0
	3,00	0,305	0,789	0,704	100,0
	5,00	0,308	0,783	0,697	100,0
Sollwert	7,00	0,303	0,786	0,701	100,0
für max.	9,00	0,255	0,778	0,707	100,0
Extraktion:	9,90	0,188	0,758	0,705	100,0
E _{475nm} =	9,90	0,188	0,758	0,705	100,0
0,703	10,70	0,085	0,730	0,706	100,0
entspr. 100%	12,80	0,007	0,680	0,678	96,4
<u>Quecksilber-</u> <u>salicylat</u>	1,00	0,320	0,731	0,652	102,0
	1,75	0,322	0,730	0,651	101,8
	3,20	0,318	0,720	0,640	100,0
	4,20	0,316	0,718	0,640	100,0
Sollwert	5,20	0,309	0,715	0,639	100,0
für max.	6,20	0,303	0,702	0,628	98,3
Extraktion:	7,15	0,295	0,693	0,621	97,2
E _{475nm} =	8,00	0,273	0,637	0,570	89,2
0,640	8,95	0,398	0,449	0,336	52,6
entspr. 100%	9,85	0,315	0,228	0,139	21,7
	10,80	0,133	0,083	0,045	7,0
<u>p-Mercuri-</u> <u>benzoesäure</u>	1,00	0,328	0,751	0,660	100,0
	1,75	0,324	0,755	0,666	100,0
	3,00	0,325	0,748	0,658	100,0
	4,00	0,327	0,751	0,661	100,0
Sollwert	5,00	0,325	0,747	0,657	100,0
für max.	6,00	0,316	0,753	0,666	100,0
Extraktion:	6,95	0,312	0,753	0,667	100,0
E _{475nm} =	7,75	0,311	0,740	0,654	98,7
0,662	9,00	0,275	0,675	0,599	90,5
entspr. 100%	9,90	0,214	0,435	0,376	56,7
	10,80	0,089	0,120	0,095	14,3

Tabelle 19: pH-Abhängigkeit der Reaktion von Dithizon mit Organoquecksilberverbindungen

Präparat	pH	Extinktionen E gemessen		Extinkt. korrigiert	extra- hiert
		E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}	%
<u>Mercuro- phylline</u>	1,00	0,585	0,835	0,673	105,9
	1,75	0,645	0,815	0,637	100,0
	3,05	0,645	0,815	0,637	100,0
	Sollwert	0,645	0,815	0,637	100,0
	für max.	0,637	0,810	0,634	100,0
	Extraktion:	0,630	0,810	0,636	100,0
	E _{475nm} =	0,623	0,808	0,636	100,0
	0,635	0,565	0,755	0,599	94,3
	entspr. 100%	0,272	0,548	0,473	74,5
	12,80	0,005	0,023	0,023	0,0
<u>Mercapto- merin</u>	1,75	0,188	0,768	0,714	116,3
	2,20	0,482	0,784	0,647	105,4
	3,05	0,536	0,757	0,604	98,4
	4,00	0,530	0,765	0,614	100,0
	Sollwert	0,554	0,761	0,603	98,2
	für max.	0,707	0,688	0,486	79,1
	Extraktion:	0,938	0,573	0,305	49,7
	E _{475nm} =	0,953	0,460	0,189	30,0
	0,614	1,042	0,383	0,087	14,2
	entspr. 100%	0,332	0,145	0,051	8,3
<u>Mersalyl</u>	1,00	0,113	0,657	0,626	109,1
	1,75	0,163	0,620	0,575	100,0
	3,05	0,174	0,623	0,575	100,0
	Sollwert	0,166	0,620	0,574	100,0
	für max.	0,171	0,620	0,573	100,0
	Extraktion:	0,161	0,595	0,551	96,0
	E _{475nm} =	0,166	0,559	0,513	89,4
	0,574	0,164	0,505	0,460	80,1
	entspr. 100%	0,370	0,157	0,052	9,1
	9,85	0,283	0,098	0,018	1,1

Tabelle 20: pH-Abhängigkeit der Reaktion von Dithizon mit Organoquecksilberverbindungen

Präparat	pH	Extinktionen E gemessen		Extinkt. korrigiert	extra- hiert
		E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}	%
<u>Merallurid</u>	1,00	0,182	0,633	0,581	100,0
	1,75	0,177	0,629	0,579	100,0
	3,00	0,165	0,625	0,578	100,0
	4,05	0,162	0,629	0,583	100,0
Sollwert	5,00	0,158	0,628	0,583	100,0
für max.	6,10	0,158	0,610	0,565	97,4
Extraktion:	7,05	0,153	0,574	0,531	91,5
E _{475nm} =	7,90	0,146	0,489	0,447	77,1
0,580	9,10	0,135	0,203	0,165	28,5
entspr. 100%	9,90	0,093	0,148	0,122	21,0
	12,00	0,063	0,132	0,114	19,6
	14,00	0,003	0,592	0,597	102,1

Tabelle 21: Verteilungsverhalten von Thiomersal im System Wasser/Chloroform

Thiomersal	pH	Extinktionen E _{472nm}	extrahiert %
Sollwert der maxi- malen Extraktion:	1,00	0,818	100,0
	1,75	0,813	100,0
	3,05	0,814	100,0
	4,05	0,794	97,4
E _{472nm} = 0,816	5,05	0,678	83,2
entspr. 100 %	6,10	0,273	33,5
	7,00	0,059	6,5

Versuchsergebnisse zur Prüfung des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes mit Ausgleichs- und Fehlerrechnung

Allgemeine Erläuterungen zur Ausgleichsrechnung:

1. Zeichenerklärung:

c = Konzentration, gemessen in $\mu\text{Mol/l}$

$\bar{c}$ = Mittelwert der Konzentrationen

E = korrigierte Extinktionen für den Komplex (vgl. S.63)

$\bar{E}$ = Mittelwert der korrigierten Extinktionen

MG = Molekulargewicht

n = Anzahl der Bestimmungen

2. Ausgleichsrechnung:

Extinktions-
koeffizient:

$$r = \frac{\sum (E - \bar{E})(c - \bar{c})}{\sum (c - \bar{c})^2}$$

molarer Extink-
tionskoeffizient:

$$\mathcal{E} = r \cdot 10^6$$

spezifische
Extinktion:

$$\frac{E^{1\%}}{1\text{cm}} = \frac{\mathcal{E} \cdot 10}{\text{MG}}$$

Extinktions-
korrektur:

$$E_0 = \bar{E} - r \cdot \bar{c}$$

Extinktions-
gleichung:

$$E = r \cdot c \cdot d + E_0$$

3. Fehlerrechnung:

a. Extinktionen:

$$\text{Varianz: } V_E = \frac{1}{n-2} \left[\sum (E - \bar{E})^2 - r \cdot \sum (E - \bar{E}) \cdot (c - \bar{c}) \right]$$

$$\text{Standardabweichung: } s_E = \sqrt{V_E}$$

b. Extinktionskoeffizient:

$$\text{Varianz: } V_r = \frac{V_E}{\sum (c - \bar{c})^2}$$

$$\text{Standardabweichung: } s_r = \sqrt{V_r}$$

c. molarer Extinktionskoeffizient:

$$\text{Standardabweichung: } s_\epsilon = \sqrt{V_r} \cdot 10^6$$

d. spezifische Extinktion:

$$\text{Standardabweichung: } s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%} = \frac{s_\epsilon \cdot 10}{\text{MG}}$$

Tabelle 22: Cialit

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{472nm}	E _{605nm}	E _{472nm}	E _{472nm}
10	0,548	0,830	0,301	0,300 ₄
15	0,631	0,631	0,444	0,443 ₉
20	0,715	0,432	0,587	0,587 ₅
25	0,800	0,241	0,728	0,731 ₁
28	0,858	0,127	0,820	0,817 ₂

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,028715$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 28715$

spezifische Extinktion: $E_{1\%}^{1\%} = \frac{28715 \cdot 10}{445,8} = 644,1$

Extinktionskorrektur: $E_0 = 0,0132$

Extinktionsgleichung: $E = 0,028715 \cdot c \cdot d + 0,0132$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 5,9532 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0024$
 $\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 0,42\%$

b. Extinktionskoeffizient: $V_r = 0,027923 \cdot 10^{-6}$ $s_r = \pm 0,1671 \cdot 10^{-3}$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 167$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\%}^{1\%}} = \frac{167 \cdot 10}{445,8} = \pm 3,7$
 $\frac{s_{E_{1\%}^{1\%}}}{E_{1\%}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,58\%$

Tabelle 23: Thiocid

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{472nm}	E _{605nm}	E _{472nm}	E _{472nm}
10	0,558	0,800	0,320	0,317 ₅
15	0,646	0,608	0,465	0,467 ₃
20	0,733	0,408	0,613	0,617 ₀
25	0,825	0,190	0,769	0,766 ₈
28	0,878	0,072	0,857	0,856 ₆

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,029951$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 29951$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{29951 \cdot 10}{440,9} = 679,3$

Extinktionskorrektur: $E_o = 0,0177$

Extinktionsgleichung: $E = 0,029951 \cdot c \cdot d + 0,0177$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 10,763 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0033$
 $100 \cdot \frac{s_E}{E} = \pm 0,54\%$

b. Extinktionskoeffizient:

$V_r = 0,050484 \cdot 10^{-6}$ $s_r = 0,2247 \cdot 10^{-3}$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 225$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}} = \frac{225 \cdot 10}{440,9} = \pm 5,1$

$\frac{s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,75\%$

Tabelle 24: Thiomersal

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{472nm}	E _{605nm}	E _{472nm}	E _{472nm}
10	0,578	0,795	0,342	0,341 ₆
15	0,662	0,587	0,488	0,490 ₄
20	0,753	0,375	0,642	0,639 ₂
25	0,841	0,173	0,790	0,788 ₀
28	0,893	0,059	0,875	0,877 ₃

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,029760$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 29760$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{29760 \cdot 10}{404,8} = 735,2$

Extinktionskorrektur: $E_o = 0,0441$

Extinktionsgleichung: $E = 0,029760 \cdot c \cdot d + 0,0441$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 7,63457 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0027$
 $\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 0,44\%$

b. Extinktionskoeffizient:

$V_r = 0,035809 \cdot 10^{-6}$ $s_r = 0,1892 \cdot 10^{-3}$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 189$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}} = \frac{189 \cdot 10}{404,8} = \pm 4,7$

$\frac{s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,64\%$

Tabelle 25: Mersalyl

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}
10	0,505	0,776	0,285	0,282 ₃
15	0,588	0,572	0,426	0,426 ₈
20	0,670	0,370	0,565	0,571 ₄
25	0,768	0,170	0,720	0,715 ₉
28	0,815	0,043	0,803	0,802 ₇

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,028910$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 28910$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{28910 \cdot 10}{505,9} = 571,4$

Extinktionskorrektur: $E_o = -0,0068$

Extinktionsgleichung: $E = 0,028910 \cdot c \cdot d - 0,0068$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 21,823 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0047$
 $\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 0,83\%$

b. Extinktionskoeffizient:

$V_r = 0,10236 \cdot 10^{-6}$ $s_r = 0,3199 \cdot 10^{-3}$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 319,9$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}} = \frac{320 \cdot 10}{505,9} = \pm 6,3$

$\frac{s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 1,1\%$

Tabelle 26: Merallurid

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}
10	0,581	0,799	0,289	0,287 ₇
15	0,596	0,580	0,430	0,431 ₉
20	0,686	0,378	0,578	0,576 ₁
25	0,765	0,172	0,716	0,720 ₃
28	0,827	0,059	0,810	0,806 ₈

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,028842$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 28842$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{28842 \cdot 10}{632,9} = 455,6$

Extinktionskorrektur: $E_o = -0,0007$

Extinktionsgleichung: $E = 0,028842 \cdot c \cdot d - 0,0007$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 12,5005 \cdot 10^{-6}$ $s_E = 0,0035$
 $\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 0,63\%$

b. Extinktionskoeffizient:

$V_r = 0,58633 \cdot 10^{-6}$ $s_r = 0,2421 \cdot 10^{-3}$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 242$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%} = \frac{242 \cdot 10}{632,9} = \pm 3,8$

$\frac{s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,84\%$

Tabelle 27: Mercurophylline

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}
10	0,548	0,783	0,326	0,325 ₅
15	0,643	0,576	0,479	0,480 ₅
20	0,740	0,368	0,635	0,635 ₄
25	0,842	0,165	0,795	0,790 ₃
28	0,892	0,043	0,880	0,883 ₃

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,030985$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 30985$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{30985 \cdot 10}{672,1} = 461,0$

Extinktionskorrektur: $E_o = 0,0157$

Extinktionsgleichung: $E = 0,030985 \cdot c \cdot d + 0,0157$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 11,7165 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0034$
 $\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 0,55\%$

b. Extinktionskoeffizient:

$V_r = 0,054955 \cdot 10^{-6}$ $s_r = 0,234 \cdot 10^{-5}$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 234$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}} = \frac{234 \cdot 10}{672,1} = \pm 3,5$

$\frac{s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,75\%$

Tabelle 28: Mercaptomerin

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}
5,48	0,584	1,410	0,195	0,193 ₅
8,76	0,632	1,280	0,278	0,285 ₃
10,96	0,676	1,210	0,342	0,346 ₉
13,15	0,726	1,116	0,418	0,408 ₁
16,43	0,778	1,000	0,502	0,499 ₉
21,91	0,884	0,804	0,662	0,653 ₃
24,11	0,914	0,736	0,711	0,714 ₈
27,40	0,970	0,610	0,802	0,806 ₉

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,027982$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 27982$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{27982 \cdot 10}{606,01} = 461,7$

Extinktionskorrektur: $E_o = 0,0402$

Extinktionsgleichung: $E = 0,027982 \cdot c \cdot d + 0,0402$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 46,666 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0068$

$$\frac{s_E}{E} \cdot 1000 = \pm 1,4\%$$

b. Extinktionskoeffizient:

$$V_r = 0,109 \cdot 10^{-6} \quad s_r = 0,33 \cdot 10^{-3}$$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 330$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%} = \frac{330 \cdot 10}{606,01} = \pm 5,4$

$$\frac{s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 1,18\%$$

Tabelle 29: Quecksilbersalicylat

Konzentration c μMol/l	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}
10	0,505	0,796	0,279	0,276 ₇
15	0,606	0,605	0,434	0,435 ₁
20	0,704	0,408	0,588	0,593 ₄
25	0,813	0,203	0,755	0,751 ₈
28	0,860	0,082	0,847	0,846 ₈

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,031671$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 31671$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{31671 \cdot 10}{336,6} = 940,9$

Extinktionskorrektur: $E_o = 0,0402$

Extinktionsgleichung: $E = 0,031671 \cdot c \cdot d + 0,0402$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 15,433 \cdot 10^{-6}$ $s_E = 0,0039$
 $\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 0,67\%$

b. Extinktionskoeffizient:

$V_r = 0,072388 \cdot 10^{-6}$ $s_r = 0,269 \cdot 10^{-3}$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s_\epsilon = 269$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}} = \frac{269 \cdot 10}{336,6} = \pm 7,9$

$\frac{s_{E_{1\text{cm}}^{1\%}}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,85\%$

Tabelle 30: Phenylquecksilberborat

Konzentration c µg/10,0ml	Extinktionen E gemessen		Extinktionen korrigiert	Extinktionen berechnet
	E _{475nm}	E _{605nm}	E _{475nm}	E _{475nm}
16,25	0,459	0,990	0,178	0,180 ₂
32,50	0,573	0,795	0,347	0,344 ₃
48,75	0,670	0,575	0,507	0,508 ₄
65,00	0,778	0,360	0,676	0,672 ₅
81,25	0,875	0,146	0,834	0,836 ₆

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,010099$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = r \cdot 10^5 = 1009,9$

Extinktionskorrektur: $E_0 = 0,0161$

Extinktionsgleichung: $E = 0,010099 \cdot c \cdot d + 0,0161$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 10,69146 \cdot 10^{-6}$

$s_E = 0,0033$

$\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 0,64\%$

b. Extinktionskoeffizient: $V_r = 0,00405 \cdot 10^{-6}$

$s_r = 0,0636 \cdot 10^{-3}$

c. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%} = s_r \cdot 10^5 = \pm 6,36$

$\frac{s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,63\%$

Tabelle 31: Phenylquecksilberborat
(Einfarbenverfahren)

Konzentration c µg/10,0 ml	Extinktionen gemessen E_{475nm}	Extinktionen berechnet E_{475nm}
10	0,192	0,184 ₄
20	0,295	0,297 ₇
30	0,407	0,411 ₁
40	0,516	0,524 ₄
50	0,638	0,637 ₈
60	0,760	0,751 ₂
70	0,860	0,864 ₅
80	0,980	0,977 ₉

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,011336$

spezifische Extinktion: $E_{1cm}^{1\%} = r \cdot 10^5 = 1133,6$

Extinktionskorrektur: $E_o = 0,0709$

Extinktionsgleichung: $E = 0,011336 \cdot c \cdot d + 0,0709$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 42,776 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0065$

$$\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 1,1\%$$

b. Extinktionskoeffizient:

$$V_r = 0,01018 \cdot 10^{-6} \quad s_r = 0,100916 \cdot 10^{-3}$$

c. spezifische Extinktion: $s_{E_{1cm}}^{1\%} = s_r \cdot 10^5 = \pm 10,09$

$$\frac{s_{E_{1cm}}^{1\%}}{E_{1cm}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 0,89\%$$

Tabelle 32: Phenylquecksilbernitrat (Einfarbenverfahren)

Konzentration c		Extinktionen gemessen	Extinktionen berechnet
µg/10,0 ml	µMol/l	E _{475nm}	E _{475nm}
10	3,150	0,193	0,182 ₉
20	6,305	0,300	0,296 ₂
30	9,460	0,420	0,409 ₅
40	12,610	0,512	0,522 ₆
50	15,760	0,618	0,635 ₅
60	18,910	0,730	0,748 ₆
70	22,070	0,870	0,862 ₁
80	25,220	0,980	0,975 ₂
90	28,370	1,088	1,088 ₃
100	31,530	1,212	1,201 ₇

Ausgleichsrechnung:

Extinktionskoeffizient: $r = 0,035898$

molarer Extinktionskoeffizient: $\epsilon = 35898$

spezifische Extinktion: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{35898 \cdot 10}{317,2} = 1131,7$

Extinktionskorrektur: $E_o = 0,0699$

Extinktionsgleichung: $E = 0,035898 \cdot c \cdot d + 0,0699$

Fehlerrechnung:

a. Extinktionen: $V_E = 145,237 \cdot 10^{-6}$ $s_E = \pm 0,0121$

$$\frac{s_E}{E} \cdot 100 = \pm 1,7\%$$

b. Extinktionskoeffizient:

$$V_r = 0,177133 \cdot 10^{-6} \quad s_r = 0,4208 \cdot 10^{-3}$$

c. molarer Extinktionskoeffizient: $s = 420,8$

d. spezifische Extinktion: $s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%} = \frac{420,8 \cdot 10}{317,2} = \pm 13,3$

$$\frac{s_{E_{1\text{cm}}}^{1\%}}{E_{1\text{cm}}^{1\%}} \cdot 100 = \pm 1,2\%$$

Versuchsergebnisse zur Protodemercurierung bzw. Desoxy-
mercurierung mit Ausgleichs- und Fehlerrechnung

Allgemeine Erläuterungen zur Ausgleichsrechnung:

1. Zeichenerklärung:

t = Meßzeit

$\bar{t}$ = Mittelwert der Meßzeiten

E_t = Extinktion der Zeit t

E_E = Endextinktion (nach vollständigem Umsatz)

y = log(E_E - E_t)

$\bar{y}$ = Mittelwert der y-Werte

n = Anzahl der Messungen

b = Regressionskonstante

2. Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante:
$$b = \frac{\sum (t - \bar{t})(y - \bar{y})}{\sum (t - \bar{t})^2}$$

Geschwindigkeitskonstante: $k = 2,303 \cdot b$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung: $y = b \cdot t + y_0$

entsprechend:
$$\log(E_E - E_t) = - \frac{k}{2,303} \cdot t + \log E_E$$

Endextinktion: $\log E_E = \bar{y} - b \cdot \bar{t}$

3. Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung:
$$s_y = \sqrt{\frac{1}{n-2} [\sum (y - \bar{y})^2 - b \cdot \sum (t - \bar{t})(y - \bar{y})]}$$

Tabelle 33: Mersalyl

Reaktionstemperatur: $20^{\circ} (\pm 0,1^{\circ})$

Endextinktion E_E , gemessen: 0,735

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
2,50	0,033	0,702	0,8463-1
5,00	0,056	0,679	0,8319-1
9,00	0,092	0,643	0,8082-1
14,25	0,129	0,606	0,7825-1
16,50	0,157	0,578	0,7619-1
20,50	0,187	0,548	0,7388-1
24,50	0,214	0,521	0,7168-1
29,50	0,249	0,486	0,6866-1
40,00	0,312	0,423	0,6263-1
49,25	0,360	0,375	0,5740-1
65,00	0,432	0,303	0,4814-1
79,50	0,486	0,249	0,3962-1
95,00	0,531	0,204	0,3096-1
113,50	0,575	0,160	0,2041-1
135,00	0,615	0,120	0,0792-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00579$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,013$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00579 \cdot t + (0,8663 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,8595-1$

$$E_E = 0,723$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0042-1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 0,72\%$$

Tabelle 34: Salyrgan®
(Gemisch aus 2 T. Mersalyl und 1 T. Theophyllin)

Reaktionstemperatur: 20° ($\pm 0,1^\circ$)

Endextinktion E_E , gemessen: 0,735

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
2,5	0,036	0,699	0,8445-1
4,5	0,052	0,683	0,8344-1
7,0	0,079	0,656	0,8169-1
10,0	0,106	0,629	0,7987-1
16,0	0,152	0,583	0,7657-1
20,0	0,164	0,551	0,7412-1
26,0	0,225	0,510	0,7076-1
34,5	0,275	0,460	0,6628-1
42,0	0,320	0,415	0,6180-1
57,0	0,394	0,341	0,5328-1
72,0	0,453	0,282	0,4502-1
87,0	0,501	0,234	0,3692-1
105,5	0,550	0,185	0,2672-1
133,5	0,603	0,132	0,1206-1
153,5	0,633	0,102	0,0086-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00553$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,0127$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00553 \cdot t + (0,8663 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,8536-1$

$$E_E = 0,714$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0042-1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 0,74\%$$

Tabelle 35: Merallurid

Reaktionstemperatur: $20^{\circ} (\pm 0,1^{\circ})$

Endextinktion E_E , gemessen: 0,760

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
10,25	0,112	0,648	0,8116-1
13,75	0,143	0,617	0,7903-1
22,25	0,205	0,555	0,7443-1
28,75	0,248	0,512	0,7093-1
39,50	0,314	0,446	0,6493-1
56,00	0,396	0,364	0,5611-1
64,50	0,430	0,330	0,5185-1
83,50	0,498	0,262	0,4183-1
101,50	0,553	0,207	0,3160-1
121,00	0,600	0,160	0,2041-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00543$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,0125$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00543 \cdot t + (0,8808 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,8661-1$

$$E_E = 0,735$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = 0,0032-1$

$$\frac{s_y}{y} \cdot 100 = \pm 0,56\%$$

Tabelle 36: Mercaptomerin

Reaktionstemperatur: 20° ($\pm 0,1^{\circ}$)

Endextinktion E_E , gemessen: 0,725

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
2,50	0,038	0,687	0,8370-1
4,50	0,063	0,662	0,8209-1
7,00	0,092	0,633	0,8014-1
10,00	0,123	0,602	0,7796-1
16,50	0,184	0,541	0,7332-1
23,25	0,242	0,483	0,6839-1
30,75	0,298	0,427	0,6304-1
40,50	0,365	0,360	0,5563-1
50,75	0,416	0,309	0,4900-1
63,50	0,475	0,250	0,3979-1
75,25	0,518	0,207	0,3160-1
94,50	0,575	0,150	0,1761-1
116,00	0,620	0,105	0,0212-1
146,50	0,660	0,065	0,8129-2
184,00	0,689	0,036	0,5563-2

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00707$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,0163$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00707 \cdot t + (0,8603 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,8491-1$

$$E_E = 0,707$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0043-1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 0,3\%$$

Tabelle 37: Mercurophylline

Reaktionstemperatur: $20^{\circ} (\pm 0,1^{\circ})$

Endextinktion E_E , gemessen 0,745

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
3,50	0,068	0,677	0,8306-1
6,75	0,116	0,629	0,7987-1
10,00	0,159	0,586	0,7679-1
14,00	0,207	0,538	0,7308-1
19,00	0,261	0,484	0,6848-1
26,50	0,330	0,415	0,6180-1
35,50	0,400	0,345	0,5378-1
45,50	0,465	0,280	0,4472-1
57,50	0,523	0,222	0,3464-1
70,00	0,573	0,172	0,2355-1
86,00	0,620	0,125	0,0969-1
110,00	0,670	0,075	0,8751-2
136,00	0,703	0,042	0,6232-2
169,00	0,722	0,022	0,3424-2

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00898$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,0207$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00898 \cdot t + (0,8722 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,8588-1$

$$E_E = 0,723$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0124-1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 0,92\%$$

Tabelle 38: p-Mercuribenzoessäure

Reaktionstemperatur: $80^{\circ} (\pm 0,1^{\circ})$

Endextinktion E_E ,

theoretischer Wert der Vorlage: 0,730

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
20	0,223	0,507	0,7050-1
35	0,245	0,485	0,6857-1
50	0,268	0,462	0,6646-1
70	0,295	0,435	0,6385-1
90	0,317	0,413	0,6160-1
110	0,340	0,390	0,5911-1
130	0,358	0,372	0,5705-1
150	0,377	0,353	0,5478-1
170	0,390	0,340	0,5315-1
240	0,450	0,280	0,4472-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00116$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,00267$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00116 \cdot t + (0,8633 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,7231-1$

$$E_E = 0,529$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0034-1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 0,57\%$$

Tabelle 39: Äthylquecksilberacetat

Reaktionstemperatur: $80^{\circ} (\pm 0,1^{\circ})$

Endextinktion E_E ,

theoretischer Wert der Vorlage: 0,730

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
5	0,060	0,670	0,8261-1
35	0,150	0,580	0,7634-1
50	0,180	0,550	0,7404-1
70	0,216	0,515	0,7118-1
90	0,252	0,478	0,6794-1
110	0,286	0,444	0,6474-1
130	0,320	0,410	0,6128-1
150	0,352	0,378	0,5775-1
170	0,374	0,356	0,5514-1
210	0,408	0,322	0,5079-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00157$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,00361$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00157 \cdot t + (0,8633 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,8216-1$

$$E_E = 0,663$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0082-1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 1,2\%$$

Tabelle 40: Phenylquecksilbernitrat

Reaktionstemperatur: $80^{\circ} (\pm 0,1^{\circ})$

Endextinktion E_E ,

theoretischer Wert der Vorlage: 0,730

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
5	0,185	0,545	0,7364-1
20	0,238	0,492	0,6920-1
35	0,292	0,438	0,6415-1
50	0,344	0,386	0,5866-1
70	0,390	0,340	0,5315-1
90	0,430	0,300	0,4771-1
110	0,470	0,260	0,4150-1
130	0,506	0,224	0,3502-1
150	0,530	0,200	0,3010-1
170	0,561	0,169	0,2279-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00304$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,0069$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00304 \cdot t + (0,8633 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,7482 - 1$

$$E_E = 0,560$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0056 - 1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 1,1\%$$

Tabelle 41: Phenylquecksilbernitrat

Reaktionstemperatur 70° ($\pm 0,1^{\circ}$)

Endextinktion E_E ,

theoretischer Wert der Vorlage: 0,730

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
5	0,146	0,584	0,7664-1
20	0,165	0,565	0,7520-1
35	0,182	0,548	0,7388-1
50	0,200	0,530	0,7243-1
70	0,228	0,502	0,7007-1
90	0,254	0,476	0,6776-1
110	0,277	0,453	0,6561-1
130	0,298	0,432	0,6355-1
150	0,320	0,410	0,6128-1
170	0,342	0,388	0,5888-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00108$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,00249$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00108 \cdot t + (0,8633 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,7752-1$

$$E_E = 0,596$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0021-1$

$$\frac{s_y}{\bar{y}} \cdot 100 = \pm 0,31\%$$

Tabelle 42: Quecksilbersalicylat

Reaktionstemperatur: 20° ($\pm 0,1^{\circ}$)

Endextinktion E_E , gemessen: 0,730

Meßzeit t min.	Extinktion E_t	Extinktionsunterschiede	
		$(E_E - E_t) = \Delta E$	$y = \log \Delta E$
3,50	0,203	0,527	-
5,00	0,244	0,486	-
7,00	0,270	0,460	-
10,00	0,292	0,438	-
16,25	0,311	0,419	-
24,00	0,331	0,399	0,6010-1
38,50	0,356	0,374	0,5729-1
68,00	0,390	0,340	0,5315-1
114,00	0,436	0,294	0,4683-1
174,00	0,474	0,256	0,4082-1

Ausgleichsrechnung:

Regressionskonstante: $b = -0,00128$

Geschwindigkeitskonstante: $k = b \cdot 2,303 = -0,00294$

Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung:

$$y = -0,00128 \cdot t + (0,8633 - 1)$$

Endextinktion: $\log E_E = 0,6233$

$$E_E = 0,420$$

Fehler der Extinktionsunterschiede:

Standardabweichung: $s_y = \pm 0,0088-1$

$$\frac{s_y}{y} \cdot 100 = \pm 1,7\%$$

Tabelle 43: pH-Abhängigkeit der Dithizonextraktion von Quecksilber(II)-Ionen aus jodidhaltiger Lösung

Blindwert der Jodid-Lösung: $E_{323 \text{ nm}} = 0,010$

Sollwert der Extinktion für 100%ige Reversion:

$$E_{323 \text{ nm}} = 0,740$$

pH	extrahiert mit Dithizon-Lösung					
	I		II		III	
	$E_{323 \text{ nm}}$	%	$E_{323 \text{ nm}}$	%	$E_{323 \text{ nm}}$	%
1,75	0,710	4	0,727	1,8	0,730	1,5
2,25	0,674	8,9	0,700	5,4	0,705	4,7
3,0	0,496	33	0,613	17,2	0,645	12,7
4,0	0,063	91,5	0,190	74,3	0,322	56,5
5,0	0,009	100	0,015	99,2	0,058	92,2
6,0	0,008	100	0,008	100	0,010	100
7,0	0,010	100	0,011	100	0,009	100

Tabelle 44: Bestimmung von anorganischem Quecksilber in Thiomersal (Probe a.)

Vorlage Thiomersal mg	anorganisches Quecksilber			
	inn.Stand. Hg^{++} mg	Hg^{++} gefunden		Mittelwert mg
		$E_{323 \text{ nm}}$	mg	
8,1 (entspr. 20 μMol)	-	0,161	0,046	0,046
	-	0,162	0,046	(entspr.
	-	0,165	0,047	0,57 %)
	0,02	0,230		
	0,04	0,300		
	0,06	0,364		

Tabelle 45: Bestimmung von anorganischem Quecksilber
in Thiomersal (Probe b.)

Vorlage Thiomersal mg	anorganisches Quecksilber			
	inn.Stand.	Hg ⁺⁺ gefunden		Mittelwert
	Hg ⁺⁺ mg	E _{323 nm}	mg	
8,1 (entspr. 20 µMol)	-	0,177	0,051	0,051
	-	0,175	0,050	(entspr.
	-	0,179	0,051	0,63 %)
	0,04	0,313		
	0,06	0,385		
	0,08	0,452		

Tabelle 46: Bestimmung von anorganischem Quecksilber
in Thiocid

Vorlage Thiocid mg	anorganisches Quecksilber			
	inn.Stand.	Hg ⁺⁺ gefunden		Mittelwert
	Hg ⁺⁺ mg	E _{323 nm}	mg	
8,4 (entspr. 20 µMol)	-	0,125	0,033	0,033
	-	0,120	0,032	(entspr.
	-	0,122	0,033	0,4 %)
	0,02	0,213		
	0,04	0,290		
	0,06	0,355		
	0,08	0,430		

Tabelle 47: Bestimmung von anorganischem Quecksilber in Cialit

Vorlage Cialit mg	anorganisches Quecksilber			
	inn.Stand. Hg ⁺⁺ mg	Hg ⁺⁺ E ₃₂₃	gefunden mg	Mittelwert mg
8,5 (entspr. 20 µMol)	-	0,032	0,011	0,012 (entspr. 0,15 %)
	-	0,040	0,014	
	-	0,037	0,012	
	0,02	0,098		
	0,04	0,153		
	0,06	0,208		
	0,08	0,263		

Tabelle 48: Bestimmung von anorganischem Quecksilber in Phenylquecksilbernitrat

Vorlage Phenylqueck- silbernitrat mg	anorganisches Quecksilber			
	inn.Stand. Hg ⁺⁺ mg	Hg ⁺⁺ E ₃₂₃ , nm	gefunden mg	Mittelwert mg
6,35 (entspr. 20 µMol)	-	0,133	0,043	0,043 (entspr. 0,68 %)
	-	0,128	0,042	
	-	0,135	0,044	
	0,02	0,184		
	0,04	0,245		
	0,06	0,302		
	0,08	0,365		

Tabelle 49: Bestimmung von anorganischem Quecksilber
in Äthylquecksilberchlorid

Vorlage Äthylqueck- silberchlorid mg	anorganisches Quecksilber			
	inn.Stand.	Hg ⁺⁺ gefunden		Mittelwert
	Hg ⁺⁺ mg	E _{323 nm}	mg	
5,3 (entspr. 20 µMol)	-	0,158	0,045	0,045
	-	0,166	0,047	(entspr.
	-	0,156	0,044	0,86 %)
	0,04	0,297		
	0,06	0,358		
	0,08	0,435		

Literaturverzeichnis:

- 1) BELETSKAYA I.P.:
Izv. Akad. Nauk SSSR, ser. Khim. 1965, 240
Ref. aus: Reutov O.H., I.P. Beletskaya
Reaction Mechanisms of Organometallic
Compounds, S.280. Amsterdam: North-Holland
Publishing Comp. 1968
- 2) DESSY R.E., PAULIK F.E.:
J. Am. Chem. Soc. 85, 1812-1816 (1963)
- 3) DREHER E., OTTO R.:
Ber. 2, 542 (1869)
Ref. aus: Reutov O.H., I.P. Beletskaya
Reaction Mechanisms of Organometallic
Compounds, Amsterdam: North-Holland
Publishing Comp. 1968
- 4) DREHER E., OTTO R.:
Ann. 154, 93 (1870)
Ref.: ibid.
- 5) FISCHER H., LEOPOLDI G.:
Z. anal. Ch. 103, 241-257 (1935)
- 6) HESS H.: A.P.V-Informationsdienst 1968, (3) 129-145
- 7) IRVING H., COX I.J.:
J. Chem. Soc. 1963, 466-473
- 8) IRVING H., KIWAN A.M.:
Anal. Chim. Acta 45, 243-248 (1969)
- 9) IRVING H., KIWAN A.M.:
ibid. 255-277
- 10) IRVING H., RISDON E.I., ANDREW G.:
J. Chem. Soc. 1949, 537-541
- 11) IWANTSCHIEFF G.:
Das Dithizon und seine Anwendung in der
Micro- und Spurenanalyse,
Weinheim: Verlag Chemie 1958
- 12) KESSLER R.H. und Mitarbeiter:
J. clin. invest. 36, 656-688 (1957)
- 13) KREEVOY M.M.:
J. Am. Chem. Soc. 83, 626 (1961)
- 14) KREEVOY M.M. und Mitarbeiter:
J. Org. Chem. 28, 3184-3188 (1963)

- 15) MATHER K.: Statistische Analysen in der Biologie,
Wien: in Kommission bei Springer 1954
- 16) MILLER V.L., POLLEY D., GOULD C.I.:
Anal. Chem. 23, 1286-1288 (1951)
- 17) PAPPAS A.I., POWELL H.B.:
Anal. Chem. 33, 579-581 (1967)
- 18) RUPP E., GERSCH H.:
Archiv der Pharmazie 264, 88-92 (1926)
- 19) SCHUPHAN I., GEIKE F.:
J. Chromatogr. 72, 153-163 (1972)
- 20) WALLHÄUSSER K.H., SCHMIDT H.:
Sterilisation-Desinfektion-Konservierung-
Chemotherapie,
Stuttgart: Georg Thieme-Verlag 1967
- 21) WEBB I.L.A. und Mitarbeiter:
J. Am. Chem. Soc. 72 a, 91-95 (1950)
- 22) WEINER I.M. und Mitarbeiter:
J. Pharmacol. exp. Ther. 138, 96-112 (1962)

Lebenslauf

Am 19. September 1944 wurde ich als Sohn des Bau-
rats Heinrich Reimann und seiner Ehefrau Margarethe,
geb. Hirsch, in Unterhaching/München, geboren.

Nach Besuch der Volksschule und des math.-natur-
wissenschaftlichen Gymnasiums in Miesbach legte ich
im Juli 1964 dort die Reifeprüfung ab. Nach dem
einjährigen Grundwehrdienst folgte ab 1. Oktober 1965
die zweijährige Praktikantenzeit in der Monachia-
Apotheke in München. Im September 1967 legte ich das
pharmazeutische Vorexamen ab.

Im Winter-Semester 1967 begann ich mit dem Studium
der Pharmazie an der Universität München und bestand
dort im Oktober 1970 das pharmazeutische Staatsexamen.
Mit der Ausführung der vorliegenden Dissertation, die
durch Vergabe von Mitteln nach dem Graduiertenförde-
rungsgesetz des Bundes wesentlich gefördert wurde,
begann ich im November 1970 unter Leitung von Herrn
Prof. Dr. H. Thies.

